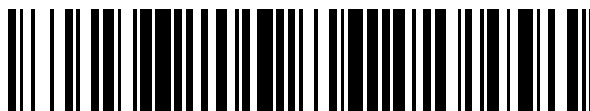


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 355**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2011 PCT/EP2011/004218**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012 WO12025217**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2011 E 11754832 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2608782**

54 Título: **Uso novedoso de leflunomida y malononitrilamidas**

30 Prioridad:

24.08.2010 EP 10008802
24.08.2010 US 376453 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2016

73 Titular/es:

ALGIAX PHARMACEUTICALS GMBH (100.0%)
Max-Planck-Straße 15a
40699 Erkrath, DE

72 Inventor/es:

KOOPMANS, GUIDO;
HASSE, BIRGIT y
MÜLLNER, STEFAN

74 Agente/Representante:

VILLAMOR MUGUERZA , Jon

ES 2 591 355 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

Uso novedoso de leflunomida y malononitrilamidas

5 Campo de divulgación

La tecnología proporcionada en el presente documento se refiere al uso novedoso de leflunomida y derivados del metabolito activo de la misma en el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo en el sistema nervioso central (SNC).

10

Antecedentes

El traumatismo en el sistema nervioso central (SNC), provocado por lesiones tales como lesiones medulares y lesiones en la cabeza, cuando no es mortal, provoca efectos físicos y psicológicos devastadores en el cuerpo humano. Muchas de estas lesiones están provocadas por acontecimientos comunes tales como accidentes de tráfico, graves caídas, accidentes de buceo, lesiones industriales por aplastamiento y heridas por arma de fuego o por arma blanca.

15

La lesión de la médula espinal (LME) y el traumatismo craneoencefálico (TCE) provocan daño tisular a través de medios tanto directos como indirectos, o secundarios. El daño tisular directo está provocado normalmente por lesión mecánica directa del tejido. Se cree que el daño tisular secundario está provocado por la activación de sustancias neuroquímicas endógenas, autodestructivas. Otros tipos de lesiones agudas del SNC, tales como accidente cerebrovascular o hipoxia, también presentan daño tisular secundario que comparte muchos de los factores de lesión secundaria asociados con neurotrauma.

20

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es un ejemplo de daño mecánico. La fisiopatología de TCE puede separarse en lesión primaria y lesión secundaria. La lesión primaria se produce en el momento del impacto, mientras que la lesión secundaria se produce tras el impacto de manera secundaria a la respuesta del cuerpo frente a la lesión primaria. Cada una de las lesiones primaria y secundaria puede subdividirse en tipos focales y difusos. La lesión focal suele estar provocada por fuerzas de contacto, mientras que es probable que la lesión difusa esté provocada por fuerzas sin contacto, de aceleración-desaceleración o de rotación.

25

30

La lesión axonal difusa (LAD) está provocada por fuerzas asociadas con lesiones por aceleración-desaceleración y por rotación. LAD es una lesión axonal por cizallamiento de los axones que se observa con la mayor frecuencia en las estructuras de línea media, incluyendo la materia blanca parasagital de la corteza cerebral, el cuerpo calloso y la unión pontino-mesencefálica adyacente a los pedúnculos cerebrales superiores. Puede desarrollarse síndrome posttraumático tras una lesión traumática. Los síndromes incluyen hidrocefalia, alteración del nivel de consciencia, cefalea, migraña, náuseas, emesis, pérdida de memoria, mareo, diplopía, visión borrosa, inestabilidad emocional, trastornos del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, alteración de la conducta, déficit cognitivo y epilepsia. Las convulsiones se observan comúnmente con contusiones, fractura con hundimiento del cráneo y lesión en la cabeza grave. Las infecciones intracraneales son otra posible complicación de TCE. Cuando están presentes fracturas de la base del cráneo o fístulas de líquido cefalorraquídeo, aumenta el riesgo de infección. Otras causas de lesión/daño en el SNC incluyen cambios neuroquímicos y celulares, hipotensión, hipoxia, isquemia, desequilibrios electrolíticos, aumento de la PIC con disminución de la presión de perfusión cerebral (PPC) y un riesgo de hernia. La pérdida aguda de circulación hasta una zona del cerebro da como resultado isquemia y una pérdida correspondiente de función neurológica. Ya se clasifiquen como hemorrágicos o isquémicos, los accidentes cerebrovasculares se manifiestan normalmente con la aparición repentina de déficits neurológicos focales, tales como debilidad, déficit sensorial o dificultades con el lenguaje. Los accidentes cerebrovasculares isquémicos tienen un grupo heterogéneo de causas, incluyendo trombosis, embolia e hipoperfusión, mientras que los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos pueden ser o bien intraparenquimatosos o bien subaracnoideos. A medida que disminuye el flujo sanguíneo, las neuronas dejan de funcionar, y comienza una lesión e isquemia neuronal irreversible a velocidades de flujo sanguíneo de menos de 18 ml/100 mg/min.

35

40

45

50

Los procesos implicados en la lesión por accidente cerebrovascular a nivel celular se denominan la cascada isquémica. En el plazo de segundos a minutos desde la pérdida de suministro de glucosa y oxígeno a las neuronas, comienza la cascada isquémica celular. El proceso comienza con el cese de la función electrofisiológica de las células. La lesión neuronal y glial resultante produce edema en las horas a días siguientes tras el accidente cerebrovascular, provocando una lesión adicional en los tejidos neuronales circundantes.

55

La lesión de la médula espinal (LME) es una agresión a la médula espinal que da como resultado un cambio, o bien temporal o bien permanente, en su función motora, sensorial o autónoma normal.

60

Surge LME primaria de perturbación mecánica, corte transversal, patología extradural o distensión de elementos neurales. Esta lesión se produce habitualmente con fractura y/o dislocación de la columna vertebral. Sin embargo, puede producirse LME primaria en ausencia de fractura o dislocación de la columna vertebral. Las lesiones penetrantes debidas a balas o armas también pueden producir LME primaria. Más comúnmente, fragmentos de

65

hueso desplazados provocan lesiones penetrantes en la médula espinal o lesiones segmentarias de los nervios raquídeos. Una patología extradural también puede provocar LME primaria. Abscesos o hematomas epidurales raquídeos provocan compresión y lesión medular aguda. La compresión de la médula espinal debida a enfermedad metástasica es una emergencia oncológica común. La distensión longitudinal con o sin flexión y/o extensión de la columna vertebral puede dar como resultado LME primaria sin fractura o dislocación de la columna vertebral.

La fisiopatología de LME secundaria implica una multitud de acontecimientos celulares y moleculares que evolucionan a lo largo de los primeros días después de la lesión. La causa más importante de LME secundaria es lesión vascular en la médula espinal provocada por perturbación arterial, trombosis arterial e hipoperfusión debida a choque. LME puede sostenerse a través de isquemia debido a daño o pinzamiento de las arterias espinales. Puede producirse LME debido a isquemia durante cirugía cuando se detiene temporalmente el flujo sanguíneo aórtico.

La lesión de la médula espinal también puede estar provocada por toxicidad. Una de las toxicidades más apremiantes en la lesión de la médula espinal es la acumulación y el daño posterior ejercidos por los aminoácidos neurotransmisores excitatorios. La excitotoxicidad provocada por glutamato produce una elevación del calcio intracelular. El calcio intracelular elevado puede producir a su vez la activación de proteasas o lipasas dependientes de calcio que provocan un daño adicional debido a la degradación de componentes citoesqueléticos incluyendo neurofilamentos y la disolución de membranas celulares. La producción en exceso de ácido araquidónico y eicosanoides tales como prostaglandinas puede estar relacionada con peroxidación lipídica y radicales libres de oxígeno. La liberación de eicosanoides vasoactivos desde membranas neuronales dañadas puede provocar a su vez isquemia postraumática progresiva induciendo vasoespasmos. Los opioides endógenos también pueden estar implicados en el proceso de lesión secundaria o bien por sus efectos sobre la circulación local o sistémica o bien mediante efectos directos sobre la médula con lesión.

Puede resultar choque neurogénico de LME. Choque neurogénico se refiere a la tríada hemodinámica de hipotensión, bradicardia y vasodilatación periférica que resulta de una disfunción autónoma y la interrupción del control del sistema nervioso simpático en LME aguda, y se diferencia del choque medular e hipovolémico. El choque hipovolémico suele asociarse con taquicardia. El choque medular se define como la pérdida completa de toda función neurológica, incluyendo reflejos y tono rectal, por debajo de un nivel específico que se asocia con disfunción autónoma. Se observa un aumento inicial en la tensión arterial debido a la liberación de catecolaminas, seguido por hipotensión. Se observa parálisis flácida, incluyendo del intestino y la vejiga, y a veces se desarrolla priapismo sostenido. Estos síntomas suelen durar de varias horas a días hasta que los arcos reflejos por debajo del nivel de la lesión comienzan a funcionar de nuevo.

La terapia actual para LME tiene como objetivo mejorar la sensación y función motora en pacientes con el trastorno. En la actualidad, no hay agentes que sean eficaces de manera sistemática en el tratamiento del trastorno. Los corticosteroides son el pilar fundamental de la terapia. Se cree que glucocorticoides tales como metilprednisolona reducen los efectos secundarios de LME aguda, y el uso de metilprednisolona a altas dosis en LME aguda no penetrante ha aumentado en la última década especialmente en Norteamérica. Sin embargo, la validez de los resultados es cuestionable.

El documento WO 2009/133141 describe el tratamiento de traumatismos de la médula espinal, panencefalitis y esclerosis múltiple con un antagonista de TNF seleccionado del grupo que consiste en etanercept e infliximab en combinación con leflunomida o metotrexato.

Por tanto, son necesarios nuevos métodos y compuestos que puedan tratar trastornos relacionados con traumatismo en el SNC.

Sumario de la divulgación

En un primer aspecto, realizaciones de esta divulgación proporcionan compuestos para el uso en el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo en el sistema nervioso central (SNC) según la reivindicación 1.

Todavía en otro aspecto, realizaciones de esta divulgación proporcionan composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitaria únicas y kits adecuados para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo en el sistema nervioso central (SNC) que comprenden compuestos según la presente divulgación.

Además, realizaciones de esta divulgación se refieren a isoxazol-4-carboxamidas o sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros, clatratos o profármacos farmacéuticamente aceptables de las mismas para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo en el sistema nervioso central (SNC).

En otros aspectos, esta divulgación se refiere a malononitrilamidas o sales, solvatos, hidratos, estereoisómeros, clatratos o profármacos farmacéuticamente aceptables de las mismas para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo en el sistema nervioso central (SNC).

Además, realizaciones de esta divulgación se refieren al uso de leflunomida o malononitrilamidas para su uso en el

tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo en el sistema nervioso central (SNC).

Breve descripción de los dibujos

- 5 La figura 1 muestra la puntuación de BBB después de contusión y sonda gástrica de leflunomida.
La figura 2 muestra la puntuación de BBB individual en el DPO63 de los animales tratados con leflunomida y control de vehículo.
- 10 La figura 3 muestra los resultados de la prueba de elevación exploratoria en animales con control de vehículo, animales tratados con leflunomida y animales de control sanos.
La figura 4 muestra la puntuación de BBB después de contusión y sonda gástrica de tratamiento con 20 mg de HR325.
- 15 La figura 5 muestra la puntuación de BBB individual en el DPO63 de los animales tratados con 20 mg de HR325 y animales con control de vehículo.
La figura 6 muestra los resultados de la prueba de elevación exploratoria en animales con control de vehículo, animales tratados con 20 mg de HR325 y animales de control sanos.
- 20 La figura 7 muestra la puntuación de BBB después de contusión y sonda gástrica de tratamiento con 3 mg, 20 mg y 60 mg de HR325.
La figura 8 muestra la puntuación de BBB individual en el DPO63 de los animales tratados con 3 mg, 20 mg y 60 mg de HR325 y animales con control de vehículo.
- 25 La figura 9 muestra los resultados de la prueba de elevación exploratoria en animales con control de vehículo, animales tratados con 3 mg y 20 mg de HR325 y animales de control sanos.
La figura 10 muestra la puntuación de BBB después de contusión y sonda gástrica de tratamiento con 3 mg y 10 mg de teriflunomida.
- 30 La figura 11 muestra la puntuación de BBB individual en el DPO63 de los animales tratados con 3 mg y 10 mg de teriflunomida y animales con control de vehículo.
La figura 12 muestra la puntuación de BBB después de contusión y sonda gástrica de tratamiento con 10 mg y 30 mg de HR325.
- 35 La figura 13 muestra la puntuación de BBB individual en el DPO63 de los animales tratados con 10 mg y 30 mg de HR325 y animales con control de vehículo.

Descripción detallada de esta divulgación

- 45 Se da a conocer en el presente documento el uso de leflunomida, metabolitos activos y/o derivados de la misma para el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo en el sistema nervioso central (SNC).
Por ejemplo, los trastornos relacionados con traumatismo (en el SNC) incluyen lesión de la médula espinal completa, lesión de la médula espinal incompleta, contusión de la médula espinal, compresión de la médula espinal, traumatismo de la médula espinal, lesión medular, paraplejía, tetraplejía, síndrome centromedular, síndrome de Brown-Séquard, síndrome medular anterior, síndrome de cono medular, síndrome de cola de caballo, traumatismo craneoencefálico, TCE, lesión cerebral, daño cerebral, lesión en la cabeza, lesión axonal difusa (LAD), traumatismo craneal, conmoción cerebral, contusión cerebral, hematoma subdural, hematoma epidural, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral y compresión del SNC.
- 50
55 En realizaciones ventajosas de la presente invención, el trastorno relacionado con traumatismo (en el SNC) es una lesión de la médula espinal como lesión de la médula espinal completa, lesión de la médula espinal incompleta, contusión de la médula espinal, compresión de la médula espinal, traumatismo de la médula espinal, lesión medular. En realizaciones ventajosas, el trastorno relacionado con traumatismo (en el SNC) es contusión de la médula espinal.
- 60 En realizaciones ventajosas adicionales, el compuesto usado en el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo es leflunomida, metabolitos activos de leflunomida y/o malononitrilamidas.
- 65 En una realización ventajosa, el metabolito activo de leflunomida es una malononitrilamida y/o un derivado de la misma.

La leflunomida y su metabolito principal, malononitrilamida (MNA), los produjo por primera vez Hoechst Marion Roussel.

5 Por ejemplo la malononitrilamida 715 (FK778) se deriva del metabolito activo de leflunomida, teriflunomida (previamente A77 1726).

Compuestos específicos de la divulgación son tales derivados y metabolitos descritos en la patente estadounidense n.º 5.532.259, en la solicitud de patente internacional WO 91/717748 y en Kuo *et al.*, (Kuo *et al.*, 1996).

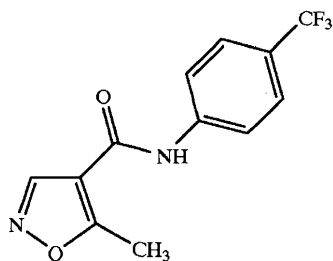
10 En algunas realizaciones también se usan análogos de leflunomida descritos en el documento WO 2004/006834 A2 para el tratamiento tal como se describe en la presente divulgación.

15 En Kuo *et al.*, (Kuo *et al.*, 1996) se muestran ejemplos para la preparación de compuestos según la presente descripción.

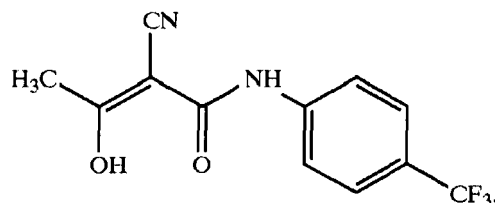
En realizaciones ventajosas, los derivados del metabolito activo de leflunomida son malononitrilamidas o sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de las mismas.

20 Los ejemplos específicos de compuestos usados para el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo (en el SNC) incluyen, pero no se limitan a compuestos con las siguientes estructuras (fórmulas I a VI):

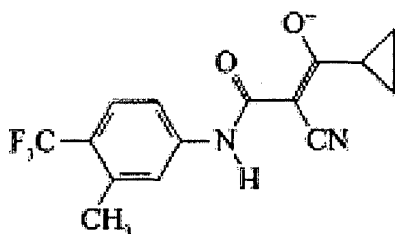
I) Leflunomida



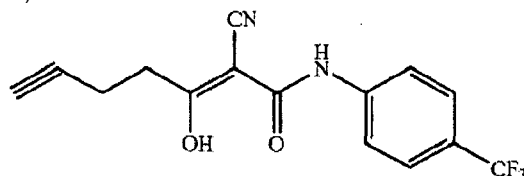
II) teriflunomida



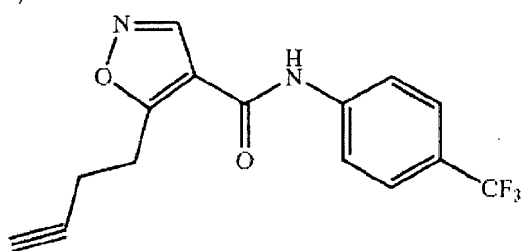
III) HR325



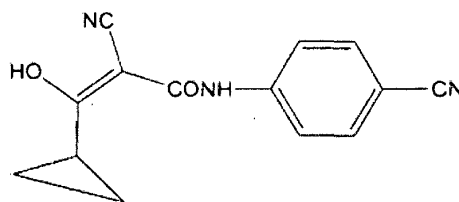
IV) FK778 / A



V) FK778 / B



VI) MNA279



25 En realizaciones ventajosas adicionales, el compuesto es N-(4-trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida, amida del ácido N-(4-trifluorometil)-fenil-2-ciano-3-hidroxi-crotónico, 1-(3-metil-4-trifluorometilfenil-carbamoil)-2-ciclopropil-2-oxo-propionitrilo, es la amida del ácido N-(4-trifluorometil)-fenil-2-ciano-3-hidroxi-hept-2-en-6-en-carboxílico y 2-ciano-3-ciclopropil-3-oxo-(4-cianofenil)propionamida o una sal, un solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de las mismas.

30 En realizaciones ventajosas, el compuesto es 1-(3-metil-4-trifluorometilfenil-carbamoil)-2-ciclopropil-2-oxo-propionitrilo o amida del ácido N-(4-trifluorometil)-fenil-2-ciano-3-hidroxi-crotónico.

35 En realizaciones ventajosas adicionales, el compuesto tiene la estructura con la fórmula I o III. En realizaciones ventajosas adicionales, se usa un compuesto según la presente invención como el único compuesto físicamente activo en el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo en el SNC sin un segundo principio activo.

En aún otras realizaciones ventajosas, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo en el SNC, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente divulgación en mezcla con un portador o excipiente farmacéutico aceptable.

En realizaciones ventajosas, la composición farmacéutica según la presente invención comprende un compuesto según la presente invención y ningún segundo principio activo en la composición. En una realización avanzada, se usa leflunomida como único principio activo para el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo en el SNC. En una realización avanzada, se usa leflunomida para el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo en el SNC sin un compuesto inmunomodulador como segundo principio activo.

En realizaciones ventajosas, la composición farmacéutica se usa para la prevención y/o el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo en el SNC, mediante lo que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de leflunomida o un derivado fisiológicamente funcional de la misma en mezcla con un portador o excipiente farmacéutico aceptable. En realizaciones ventajosas, la composición farmacéutica comprende una malononitrilamida seleccionada del grupo que consiste en amida del ácido N-(4-trifluorometil)-fenil-2-ciano-3-hidroxi-crotónico, (1-(3-metil-4-trifluoro metilfenil-carbamoyl)-2-ciclopropil-2oxo-propionitrilo), amida del ácido N-(4-trifluorometil)-fenil-2-ciano-3-hidroxi-hept-2-en-6-en-carboxílico y 2-ciano-3-ciclopropil-3-oxo-(4-cianofenil)propionamida o una sal, un solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos según la invención pueden o bien adquirirse comercialmente o bien prepararse según los métodos descritos en las publicaciones, patentes o publicaciones de patente dadas a conocer en el presente documento. Además, pueden producirse mediante síntesis asimétrica composiciones ópticamente puras o resolverse usando agentes de resolución conocidos o columnas quirales así como otras técnicas de la química orgánica de síntesis convencionales. Los compuestos usados en la divulgación pueden incluir compuestos que son racémicos, estereoméricamente enriquecidos o estereoméricamente puros, y sales, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos preferidos usados según la invención son moléculas orgánicas pequeñas que tienen un peso molecular de menos de 1.000 g/mol, y no son proteínas, péptidos, oligonucleótidos, oligosacáridos u otras macromoléculas.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otro modo, el término "sal farmacéuticamente aceptable" engloba sales de adición de ácido y base no tóxicas del compuesto al que se refiere el término. Las sales de adición de ácido no tóxicas aceptables incluyen las derivadas de ácidos o bases orgánicos e inorgánicos conocidos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido maleico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido embólico, ácido anántico, y similares. Los compuestos que son de naturaleza ácida pueden formar sales con diversas bases farmacéuticamente aceptables. Las bases que pueden usarse para preparar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de tales compuestos ácidos son las que forman sales de adición de base no tóxicas, es decir, sales que contienen cationes farmacológicamente aceptables tales como, pero sin limitarse a, sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo y las sales de calcio, magnesio, sodio o potasio en particular. Las bases orgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina y procaína.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término "solvato" significa un compuesto de la presente divulgación o una sal del mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otro modo, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reacciones de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de compuestos según la presente divulgación que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidas biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos inmunomoduladores de la divulgación que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO u -ONO₂. Los profármacos pueden prepararse usando métodos bien conocidos, tales como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed. 1995), y Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, Nueva York 1985). Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otro modo, los términos "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureida biohidrolizable", "fosfato biohidrolizable" significan una amida, un éster, carbamato, carbonato, una ureida o un fosfato, respectivamente, de un compuesto que o bien: 1) no interfiere en la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como captación, duración de acción o inicio de acción; o bien 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto

biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo inferior, ésteres de aciloxialquilo inferior (tales como ésteres de acetoximetilo, acetoxietilo, aminocarboniloximetilo, pivaloiloximetilo y pivaloiloxietilo), ésteres de lactonilo (tales como ésteres de ftalidilo y tioftalidilo), ésteres de alcoxiaciloxialquilo inferior (tales como ésteres de metoxicarbonil-oximetilo, etoxicarboniloxietilo e isopropoxicarboniloxietilo), ésteres de alcoxialquilo, ésteres de colina y ésteres de acilaminoalquilo (tales como ésteres de acetamidometilo). Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquil inferior-amidas, amidas de [alfa]-aminoácidos, alcoxiacil-amidas, y alquilaminoalquilcarbonil-amidas. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquil inferior-aminas, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y polieter-aminas.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, el término "estereoisómero" engloba todos los compuestos enantiomérica/estereoméricamente puros y enantiomérica/estereoméricamente enriquecidos de esta divulgación. Además, el término "estereoisómero" también incluye tautómeros que son isómeros de compuestos orgánicos que se interconvierten fácilmente mediante una reacción química (tautomerización).

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se indique de otro modo, el término "estereoméricamente puro" o "enantioméricamente puro" significa que un compuesto comprende un estereoisómero y está sustancialmente libre de su estereoisómero o enantiómero opuesto. Por ejemplo, un compuesto es estereomérica o enantioméricamente puro cuando el compuesto contiene el 80%, el 90% o el 95% o más de un estereoisómero y el 20%, el 10% o el 5% o menos del estereoisómero opuesto, en determinados casos, un compuesto de la divulgación se considera ópticamente activo o estereomérica/enantioméricamente puro (es decir, sustancialmente la forma R o sustancialmente la forma S) con respecto a un centro quiral cuando el compuesto tiene un e.e. (exceso enantiomérico) del 80% o mayor, preferiblemente, un e.e. igual a o mayor del 90% con respecto a un centro quiral particular, y más preferiblemente un e.e. del 95% con respecto a un centro quiral particular.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se indique de otro modo, el término "estereoméricamente enriquecido" o "enantioméricamente enriquecido" engloba mezclas racémicas así como otras mezclas de estereoisómeros de compuestos de esta divulgación (por ejemplo, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 y 70/30). Diversos compuestos inhibidores de la presente divulgación contienen uno o más centros quirales, y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros o mezclas de diastereómeros. Esta divulgación engloba el uso de formas estereoméricamente puras de tales compuestos, así como el uso de mezclas de esas formas. Por ejemplo, pueden usarse mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto inhibidor particular de la divulgación en métodos y composiciones de la divulgación. Estos isómeros pueden producirse mediante síntesis asimétrica o resolverse usando técnicas convencionales tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véanse, por ejemplo, Jacques, J., et al, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Debe observarse que si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, debe dársele más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o parte de la estructura ha de interpretarse como que engloba todos los estereoisómeros de la misma.

El término "derivado fisiológicamente funcional" tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que no son farmacéuticamente activos en sí mismos pero que se transforman en su forma farmacéutica activa *in vivo*, es decir en el sujeto al que se administra el compuesto. Ejemplos de derivados fisiológicamente funcionales son profármacos tales como los descritos a continuación en la presente solicitud.

El término "derivado" tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que se deriva de un compuesto similar o un compuesto que puede imaginarse que surge de otro compuesto, si se reemplaza un átomo por otro átomo o grupo de átomos. El término "derivado" tal como se usa en el presente documento también se refiere a un compuesto que puede formarse al menos teóricamente a partir del compuesto precursor (véase Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology. Oxford University Press. ISBN 0-19-850673-2.) En realizaciones ventajosas de la presente divulgación, el término "derivado" se usa para derivados de leflunomida y/o de metabolitos activos de leflunomida como teriflunomida. Realizaciones ventajosas de derivados de teriflunomida son malononitrilamidas y/o derivados de las mismas.

La divulgación también se refiere al uso de compuestos de fórmula I, II, III, IV, V o de fórmula VI y de sus sales farmacológicamente tolerables o derivados fisiológicamente funcionales para la producción de un medicamento para la prevención y el tratamiento de traumatismo en el SNC.

Los métodos y usos según la presente divulgación engloban métodos de prevención, tratamiento y/o manejo de lesión/daño en el SNC y síndromes relacionados y trastornos relacionados con traumatismo en el SNC y estados relacionados con traumatismo en el SNC incluyendo, pero sin limitarse a, lesión cerebral primaria, lesión cerebral

secundaria, traumatismo craneoencefálico, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión en la cabeza, conmoción, síndrome posconmoción, contusión y laceración cerebral, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, LME completa, LME incompleta, LME aguda, LME subaguda, LME crónica, síndrome centromedular, síndrome de Brown-Sequard, síndrome medular anterior, síndrome de cono medular, síndrome de cola de caballo, choque neurogénico, choque medular, alteración del nivel de consciencia, cefalea, náuseas, emesis, pérdida de memoria, mareo, diplopía, visión borrosa, inestabilidad emocional, trastornos del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, alteración de la conducta, déficit cognitivo y convulsiones.

Los síntomas, los estados y/o trastornos asociados con lesión/daño en el SNC y traumatismo en el SNC incluyen, pero no se limitan a, debilidad motora (especialmente paraparesia o cuadriparesia con o sin dificultad respiratoria); pérdida de sensibilidad o control del intestino o la vejiga; disfunción sexual; síntomas de choque neurogénico tales como aturdimiento, diaforesis, bradicardia, hipotermia, hipotensión sin taquicardia compensatoria; insuficiencia respiratoria; cuádruplejía con arreflexia de las extremidades superiores e inferiores; anestesia por debajo del nivel afectado; pérdida de tono del esfínter rectal y de la vejiga; retención de orina e intestinal que conduce a distensión abdominal, íleo y retraso del vaciado gástrico; ptosis, miosis, anhidrosis ipsilateral; parálisis con pérdida de la sensibilidad térmica; falta relativa de sensación de tacto, vibración y propiocepción; pérdida sensitiva disociada; debilidad en los brazos, pérdida sensitiva difusa por debajo del nivel de la lesión; pérdida de sentido de la posición y vibración por debajo del nivel de la lesión, hiperreflexia y un signo de extensión del dedo gordo del pie; anestesia segmentaria ipsilateral; y polirradiculopatía, cambios sensitivos radiculares, debilidad de las piernas asimétrica del tipo relacionado con neuronas motoras inferiores y alteraciones de esfínteres.

La idoneidad de una vía de administración particular de un compuesto según la presente divulgación empleado para un principio activo particular dependerá del propio principio activo (por ejemplo, si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo) y la enfermedad que esté tratándose. Una realización ventajosa de la vía de administración para un compuesto según la presente divulgación es por vía oral. Los expertos habituales en la técnica conocen vías de administración adicionales.

La dosificación de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto varía según y también depende de la edad y el estado de cada paciente individual que vaya a tratarse. En una realización de la presente divulgación, el intervalo de dosis diaria recomendada de un compuesto según la presente divulgación para los estados y trastornos descritos en el presente documento se encuentra dentro del intervalo de dosis diaria de 1 mg-10 g/cuerpo, generalmente se administran preferiblemente 5 mg-5 g/cuerpo y más preferiblemente 10 mg-2 g/cuerpo del principio activo para prevenir y/o tratar esta enfermedad, y generalmente se administra una dosis única promedio de 0,5-1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g y 3 g. La dosis diaria para la administración en seres humanos para prevenir esta enfermedad (trastornos relacionados con traumatismo en el SNC) podría estar en el intervalo de 0,1-50 mg/kg.

En una realización preferida, el intervalo de dosis diaria recomendada de al menos un compuesto según la presente divulgación para los estados y trastornos descritos en el presente documento se encuentra dentro del intervalo de desde 3 hasta 50 mg/kg/día, preferiblemente dentro del intervalo de desde 5 hasta 40 mg/kg/día, más preferiblemente dentro del intervalo de desde 7 hasta 30 mg/kg/día. En una realización preferida, el intervalo de dosis diaria de al menos un compuesto según la presente divulgación para los estados y trastornos descritos en el presente documento está dentro del intervalo de 7 y 14 mg/kg/día, preferiblemente en ser humano.

Aunque el plazo para la administración de al menos un compuesto para prevenir esta enfermedad (trastornos relacionados con traumatismo en el SNC) varía dependiendo de la especie, y la naturaleza y gravedad del estado que va a prevenirse, el compuesto puede administrarse habitualmente a seres humanos a corto plazo o a largo plazo, es decir durante de 1 semana a 1 año.

Pueden usarse composiciones farmacéuticas en la preparación de formas de dosificación unitaria únicas, individuales. Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en forma de composiciones de productos farmacéuticos, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que contiene uno o más de los compuestos según la presente divulgación como principio activo asociado con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración oral, parenteral tal como intravenosa, intramuscular, intratecal, subcutánea, enteral, intrarrectal o intranasal. El principio activo puede combinarse, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para comprimidos, microgránulos, cápsulas, supositorios, disoluciones (solución salina, por ejemplo), emulsión, suspensiones (aceite de oliva, por ejemplo), pomada y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los portadores que pueden usarse son agua, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, engrudo de almidón, trisilicato de magnesio, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea y otros portadores adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida, y además pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. El compuesto activo objeto se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad eficaz suficiente para prevenir y/o tratar la enfermedad.

Las formas de dosificación unitaria únicas de la divulgación son adecuadas para la administración oral, mucosa (por

ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (por ejemplo, colirios u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas; sellos; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, inhaladores o pulverizaciones nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; colirios u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para la administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, conformación y el tipo de las formas de dosificación de la divulgación variarán normalmente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento de corta duración de una enfermedad puede contener mayores cantidades de uno o más de los principios activos que comprende que una forma de dosificación usada en el tratamiento prolongado de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener menores cantidades de uno o más de los principios activos que comprende que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Estos y otros modos en que variarán formas de dosificación específicas englobadas por esta divulgación de una a otra resultarán inmediatamente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los expertos en la técnica de la farmacia conocen bien excipientes adecuados, y se proporcionan ejemplos no limitativos de excipientes adecuados en el presente documento. El que un excipiente particular sea adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, el modo en que se administrará la forma de dosificación a un paciente. Por ejemplo, formas de dosificación oral tales como comprimidos pueden contener excipientes no apropiados para su uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los principios activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos principios activos puede verse acelerada por algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen a agua. Los principios activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a tal descomposición acelerada. Por consiguiente, esta divulgación engloba composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca cantidad, si la hubiera, de lactosa u otros mono o disacáridos. Tal como se usa en el presente documento, el término "sin lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hubiera, es insuficiente para aumentar sustancialmente la tasa de degradación de un principio activo.

Las composiciones sin lactosa de la divulgación pueden comprender excipientes que se conocen bien en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la Farmacopea de los EE.UU. (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones sin lactosa comprenden principios activos, un aglutinante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Formas de dosificación sin lactosa preferidas comprenden principios activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

Esta divulgación engloba además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden principios activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, el 5%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio de simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como el término de caducidad o la estabilidad de formulaciones a lo largo de tiempo. Véanse, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2ª ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia puesto que comúnmente se encuentra humedad y/o humedad ambiental durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.

Pueden prepararse composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la divulgación usando componentes anhidros o que contienen una pequeña cantidad de humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad ambiental. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con humedad y/o humedad ambiental durante la fabricación, el envasado y/o almacenamiento. Debe prepararse una composición farmacéutica anhidra y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que impiden la exposición a agua de manera que pueden incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas metálicas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases de tipo blíster y blísteres en tira.

La divulgación engloba además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la tasa en que se descompone un principio activo. Tales compuestos, que se denominan

en el presente documento “estabilizadores”, incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos.

5 Como las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de principios activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitarse a, la vía por la que van a administrarse a los pacientes. Sin embargo, formas de dosificación típicas de la divulgación comprenden un compuesto según la presente divulgación o una sal, un solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de desde 0,10 hasta 150 mg. Formas de dosificación típicas comprenden un compuesto según la presente divulgación o una sal, un solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150 ó 200 mg. En una realización particular, una forma de dosificación preferida comprende un compuesto según la presente descripción en una cantidad de 1, 2, 5, 10, 25 ó 50 mg. En una realización específica, una forma de dosificación preferida comprende un compuesto según la presente descripción en una cantidad de 5, 10, 25 ó 50mg.

15 Las formas de dosificación oral de composiciones farmacéuticas de la divulgación que son adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosificación diferenciadas, tales como, pero sin limitarse a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de principios activos, y pueden prepararse mediante métodos de la farmacia que conocen bien los expertos en la técnica. Véase generalmente, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

20 Se preparan formas de dosificación oral típicas de la divulgación combinando los principios activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente según técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral líquidas o en aerosol incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

25 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Tales formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de la farmacia. En general, se preparan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación mezclando de manera uniforme e íntima los principios activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego conformando el producto para dar la presentación deseada, si es necesario.

30 Por ejemplo, puede prepararse un comprimido mediante compresión o moldeo. Pueden prepararse comprimidos sometidos a compresión mediante compresión en una máquina adecuada de los principios activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Pueden prepararse comprimidos moldeados mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosificación oral de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, goma tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, (por ejemplo, n.^{os} 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

35 Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Salts, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica vendida como AVICEL RC-581. Los aditivos o excipientes anhidros o con bajo contenido en humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103(TM) y Starch 1500 LM. Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación dadas a conocer en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o la carga en composiciones farmacéuticas de la divulgación está presente normalmente en desde el 50 hasta el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

60 Se usan disgregantes en las composiciones de la divulgación para proporcionar comprimidos que se disgregan

- cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiada cantidad de disgregante pueden disgregarse en almacenamiento, mientras que los contienen demasiada poca cantidad pueden no disgregarse a la tasa deseada o en las condiciones deseadas. Por tanto, debe usarse una cantidad suficiente de disgregante que no es ni demasiada ni demasiado poca como para alterar de manera perjudicial la liberación de los principios activos, para formar formas de dosificación oral sólidas de la divulgación. La cantidad de disgregante usado varía basándose en el tipo de formulación, y los expertos habituales en la técnica pueden discernirla fácilmente. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden desde el 0,5 hasta el 15 por ciento en peso de disgregante, preferiblemente desde el 1 hasta el 5 por ciento en peso de disgregante.
- Los disgregantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otras arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.
- Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y mezclas de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice Syloid (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Piano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes se usan normalmente en una cantidad de menos del 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.
- Una forma de dosificación oral sólida preferida de la divulgación comprende un compuesto de la divulgación, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice anhidra coloidal y gelatina.
- Los principios activos de la divulgación pueden administrarse mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que conocen bien los expertos habituales en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes estadounidenses n.^{os}: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566. Tales formas de dosificación pueden usarse para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Pueden seleccionarse fácilmente formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos habituales en la técnica, incluyendo las descritas en el presente documento, para su uso con los principios activos de la divulgación. La divulgación engloba por tanto formas de dosificación unitaria únicas adecuadas para la administración oral tales como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos oblongos que están adaptados para la liberación controlada.
- Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a lo conseguido por sus homólogos no controlados. De manera ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de manera óptica en el tratamiento médico se caracteriza por una cantidad mínima de principio activo que se emplea para curar o controlar el estado en un espacio de tiempo mínimo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del fármaco, frecuencia de dosificación reducida y aumento del cumplimiento del paciente. Además, pueden usarse formulaciones de liberación controlada para influir en el tiempo de inicio de acción u otras características, tales como niveles en sangre del fármaco, y por tanto pueden influir en la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).
- La mayor parte de formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produce inmediatamente el efecto terapéutico deseado, y liberar de manera gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Para mantener este nivel de fármaco constante en el organismo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una tasa que reemplace la cantidad de fármaco que está metabolizándose y excretándose del organismo. Puede estimularse la liberación controlada de un principio activo mediante diversas condiciones incluyendo, pero sin limitarse a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.
- Pueden administrarse formas de dosificación parenteral a pacientes por diversas vías incluyendo, pero sin limitarse a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración sortea normalmente las defensas naturales de los pacientes frente a contaminantes, las formas de dosificación parenteral son preferiblemente estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un paciente.
- Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, disoluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo para inyección farmacéuticamente aceptable,

suspensiones listas para inyección y emulsiones. Los expertos en la técnica conocen bien vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral de la divulgación. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

También pueden incorporarse compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos dados a conocer en el presente documento en las formas de dosificación parenteral de la divulgación. Por ejemplo, pueden usarse ciclodextrina y sus derivados para aumentar la solubilidad de un compuesto de la divulgación y sus derivados. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.134.127.

Las formas de dosificación tópica y mucosa de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, pulverizaciones, aerosoles, disoluciones, emulsiones, suspensiones, colirios u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas que conoce un experto en la técnica. Véanse, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Pueden formularse formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral como colutorios o como geles orales.

Los expertos en las técnicas farmacéuticas conocen bien excipientes (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación tópica y mucosa englobadas por esta divulgación, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo eso en cuenta, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos para formar disoluciones, emulsiones o geles, que no son tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. También pueden añadirse hidratantes o humectantes a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Se conocen bien en la técnica ejemplos de tales componentes adicionales. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más principios activos. De manera similar, la polaridad de un portador disolvente, su fuerza iónica o tonicidad puede ajustarse para mejorar la administración. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más principios activos de modo que se mejore la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo, y como agente de potenciación de la administración o agente de potenciación de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

Normalmente, los principios activos de la divulgación no se administran preferiblemente a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. Esta divulgación engloba por tanto kits que, cuando los usa el profesional médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de principios activos a un paciente.

Un kit típico de la divulgación comprende una forma de dosificación de un compuesto de la divulgación, o una sal, un solvato, hidrato, estereoisómero, profármaco o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Los kits englobados por esta divulgación pueden comprender además principios activos adicionales. Los ejemplos de los principios activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, los dados a conocer en el presente documento (véase, por ejemplo, la sección 4.2). Los kits de la divulgación pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los principios activos. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores. En una realización ventajosa, un kit de la divulgación contiene leflunomida y no contiene compuesto inmunomodulador adicional.

Los kits de la divulgación pueden comprender además células o sangre para trasplante así como vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si se proporciona un principio activo en una forma sólida que debe reconstituirse para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que puede disolverse el principio activo para formar una disolución estéril sin material particulado que es adecuado para administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Ejemplos ventajosos de compuestos según la presente divulgación para el uso en el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo en el SNC son:

- A) Leflunomida (N-(4-trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida)
- B) A77-1726 (teriflunomida) (amida del ácido N-(4-trifluorometil)-fenil-2-ciano-3-hidroxi-crotónico)
- C) HR325 (laflunimús) (1-(3-metil-4-trifluoro metilfenil-carbamoil)-2-ciclopropil-2-oxo-propionitrilo)
- D) FK778 (amida del ácido N-(4-trifluorometil)-fenil-2-ciano-3-hidroxi-hept-2-en-6-en-carboxílico)
- E) MNA279 (2-ciano-3-ciclopropil-3-oxo-(4-cianofenil)propionamida)

Se ofrecen los siguientes ejemplos y métodos para fines ilustrativos únicamente y no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación en modo alguno.

Métodos y ejemplos

Se ha realizado una serie de estudios no clínicos de farmacología y toxicología para respaldar la evaluación clínica de los compuestos según la presente divulgación en sujetos humanos. Se realizaron estos estudios según directrices reconocidas a nivel internacional para el diseño del estudio y en cumplimiento con los requisitos de Buena Práctica de Laboratorio (BPL) a menos que se indique de otro modo.

Ejemplo 1

Tratamiento con leflunomida para mejorar la recuperación locomotora después de la lesión por contusión de la médula espinal grave en la rata.

Métodos quirúrgicos

Se alojaron ratas Lewis hembra de trece semanas de edad (Charles River, Sulzfeld, Alemania) con un régimen de luz/oscuridad de 12:12 h y se permitió un libre acceso a agua y alimentos. Después de una semana de habituación, se sometieron los animales a anestesia general con una mezcla de isoflurano y aire (inducción: isoflurano al 5%, mantenimiento: isoflurano al 2,2%). Se realizó una laminectomía en la T10 sin romper la duramadre y se indujo una LME contusiva grave (impactador de NYU/MASCIS II de 25 gcm) {Gruner, 1992, n.º 3}. Después de suturar el músculo y la piel, se administró una inyección subcutánea (s.c.) de 5 ml de lactato de Ringer. Se vaciaron manualmente las vejigas 2 veces al día hasta que se recuperó la micción espontánea (habitualmente en el plazo de 1 semana). Se verificó la gravedad de la lesión mediante la velocidad de impacto y la profundidad de contusión del vástago del impactador. Se excluyeron los animales con un error de velocidad de impacto > 5% del análisis posterior. Después de la lesión, se asignaron aleatoriamente las ratas individuales a un grupo de tratamiento. Se usaron los siguientes grupos:

Grupo 1: LME + vehículo (CMC al 1,5% en agua estéril) mediante sonda gástrica durante 7 días

Grupo 2: LME + LEF (20 mg/kg/día) en vehículo mediante sonda gástrica durante 7 días

La escala de clasificación locomotora de campo abierto de BBB:

La escala de clasificación locomotora de BBB es una "puntuación locomotora de campo abierto" desarrollada para evaluar la recuperación funcional después de la lesión de la médula espinal en ratas (Basso *et al.*, 1995). La puntuación de BBB tiene una escala de desde 0 hasta 21 puntos, una puntuación de BBB de 0 representa una parálisis completa de las extremidades posteriores y una puntuación de BBB de 21 representa locomoción normal. Entre 0 y 21 puntos hay varios "objetivos intermedios" de recuperación funcional, siendo el objetivo intermedio más importante después de una lesión por contusión grave, una puntuación de BBB >9. Una puntuación de BBB >9 significa que el animal ha alcanzado el nivel de "pisada plantar con soporte de peso" o "marcha". Los animales con una puntuación de BBB de <9 no pueden andar.

Se usó la escala de clasificación locomotora de BBB según la presente divulgación para evaluar el rendimiento locomotor general. Se evaluó la puntuación antes de la lesión y en los 1, 3, 5, 7, 14, 21, 35, 42, 49, 56 y 63 días posoperatorios (dpo) por 2 observadores ciegos.

Prueba de elevación exploratoria:

Cuando se pusieron en un cilindro de plexiglás (18 cm de diámetro x 35,0 cm de altura), los animales se elevan espontáneamente y entran en contacto con las paredes con sus patas delanteras. Se analizaron los números, la duración y los tipos de elevaciones durante el periodo de observación registrado de 3 min en el cilindro (Himes *et al.*,

2006; Shumsky *et al.*, 2003). Se puso un espejo formando un ángulo detrás del cilindro de modo que pudieran verse en todo momento las patas delanteras. Se grabó en vídeo la sesión de pruebas, y se puntuó el comportamiento de elevación de manera ciega en una fecha posterior.

5 Se observaron diferentes tipos de elevaciones de altura creciente:

NIVEL 1: Encorvada – Los animales levantaron ambas patas delanteras sobre el suelo hasta 10 cm;

10 NIVEL 2: Elevación – Los animales se elevaron y extendieron el tronco con las patas traseras flexionadas alcanzando una altura de entre 10 y 15 cm;

NIVEL 3: Erguida - Los animales se elevaron y extendieron el tronco con las patas traseras flexionadas alcanzando una altura de más de 15 cm.

15 Ocasionalmente un animal pasó por varios tipos de elevaciones antes de posarse en el suelo, en cuyo caso se midió el tiempo que pasó el animal en cada altura de elevación contando los fotogramas de vídeo individuales. En la prueba de elevación exploratoria, el parámetro mostrado presenta el tiempo promedio que pasa cada animal en los diferentes niveles de elevación. La mayor parte de los animales no tienen ningún problema con la exploración a la altura de elevación del nivel 1, porque pasan un espacio de tiempo similar en este nivel. La altura de elevación del nivel 2 de entre 10 y 15 cm es más exigente físicamente, en esta se observaron la mayor parte de efectos del tratamiento. Los animales tratados suelen pasar más tiempo de exploración en este nivel en comparación con los controles de vehículo. Esto no puede explicarse por una falta de exploración o curiosidad porque no existe una diferencia en el número de intentos de elevación entre los animales tratados y los controles de vehículo. El mayor reto es explorar el nivel 3 que es a > 15 cm. En este nivel, se vuelve más obvio el deterioro funcional como consecuencia de la LME. Con o sin tratamiento, los animales apenas pueden explorar este nivel, mientras que para los animales de control sanos esto no es un problema.

Resultados:

30 Recuperación funcional

La recuperación funcional tal como se evaluó mediante la escala de clasificación locomotora de BBB siguió un patrón de recuperación progresiva a lo largo de las primeras 2-3 semanas después de la lesión. Después de eso, la recuperación funcional espontánea alcanzó un “estado estacionario”. Se indicaron efectos significativos del tratamiento con leflunomida en el DPO 7 y DPO 56. La figura 1 muestra la recuperación funcional tal como se evaluó mediante la escala de clasificación locomotora de BBB. ($*p<0,05$)

Al final del experimento, los animales tratados con leflunomida rindieron mejor en comparación con los controles de vehículo. (Prueba de la U de Mann-Whitney; $p= 0,062$, véase la figura 2). La figura 2 muestra puntuaciones de BBB individuales de los animales tratados con leflunomida y vehículo en el DPO 63.

Se usó la prueba de elevación exploratoria para evaluar otros aspectos de la recuperación funcional después de la lesión. Uno de los parámetros que reflejan el grado de recuperación funcional en esta prueba es el tiempo que pasa cada animal en las diferentes alturas de elevación. Se presentan los resultados de este parámetro en la figura 3.

45 Estos resultados demuestran claramente que los intentos de elevación de animales tratados con leflunomida son más prolongados en el tiempo y que las patas delanteras alcanzaron niveles más altos en comparación con los animales con control de vehículo. Este efecto fue más obvio en el nivel 2 (10-15 cm); los animales con control de vehículo pasan significativamente menos tiempo en el nivel 2 en comparación con animales de control sanos, mientras que esto no es el caso para animales tratados con leflunomida (véase la figura 3). En el nivel 3 (>15 cm) el deterioro como consecuencia de la contusión de la médula espinal se vuelve obvio, los animales de control sanos pasan la mayor parte de su tiempo de exploración en el nivel más alto, de manera significativamente más prolongada que tanto los animales tratados con leflunomida como los controles de vehículo. La figura 3 muestra los resultados de la prueba de elevación exploratoria en los controles de vehículo y animales tratados con leflunomida ($*p<0,05$, $**p<0,01$).

Conjuntamente, los datos presentados en el ejemplo 1 mostraron que el tratamiento con leflunomida mejora la recuperación funcional después de contusión de la médula espinal grave en la rata.

60 Ejemplo 2

El tratamiento con HR325 (lafilunimús) puede mejorar la recuperación locomotora después de la lesión por contusión de la médula espinal grave en la rata.

65 Para los métodos quirúrgicos véase el ejemplo 1.

Después de la lesión, se asignaron aleatoriamente las ratas individuales a un grupo de tratamiento. Se usaron los siguientes grupos:

Grupo 1: LME + vehículo (CMC al 1,5% en agua estéril) mediante sonda gástrica durante 7 días

Grupo 2: LME + HR325 (20 mg/kg/día) en vehículo mediante sonda gástrica durante 7 días

Para la escala de clasificación locomotora de campo abierto de BBB véase el ejemplo 1.

Para la prueba de elevación exploratoria véase el ejemplo 1.

Resultados:

Recuperación funcional

La recuperación funcional tal como se evaluó mediante la escala de clasificación locomotora de BBB siguió un patrón de recuperación progresiva a lo largo de las primeras 2-3 semanas después de la lesión. Después de eso, la recuperación funcional espontánea alcanzó un "estado estacionario". Sin embargo los animales tratados con HR325 alcanzaron un estado estacionario a una puntuación de BBB de aproximadamente 10, mientras que los animales tratados con vehículo alcanzaron una puntuación de BBB de 8,3. Este efecto fue distinto desde el DPO 7 hasta el final en el DPO 63 (ANOVA-RM; $F_{1,27}$ de tratamiento = 11,3 $p=0,002$). La figura 4 muestra la recuperación funcional tal como se evaluó mediante la escala de clasificación locomotora de BBB (** $p<0,01$).

Al final del experimento, los animales tratados con HR325 rindieron significativamente mejor en comparación con los controles de vehículo (prueba de la U de Mann-Whitney; $p= 0,006$, véase la figura 5). La figura 5 muestra puntuaciones de BBB individuales de los animales tratados con HR325 y vehículo en el DPO 63 (** $p<0,01$).

Se usó la prueba de elevación exploratoria para evaluar otros aspectos de la recuperación funcional después de la lesión. Uno de los parámetros que reflejan el grado de recuperación funcional en esta prueba es el tiempo que pasa cada animal en las diferentes alturas de elevación. Se presentan los resultados de este parámetro en la figura 6.

Estos resultados demuestran claramente que los intentos de elevación de los animales tratados con HR325 son más prolongados en tiempo y que las patas delanteras alcanzaron más altura en comparación con los animales con control de vehículo. Este efecto fue perceptible predominantemente en el nivel 2 (véase la figura 6) en el que los animales tratados con HR325 y de control sanos pasan un espacio de tiempo de exploración igual en este nivel. En el nivel 3 (>15 cm) el deterioro como consecuencia de la contusión de la médula espinal se vuelve obvio, los animales de control sanos pasan la mayor parte de su tiempo de exploración en el nivel más alto, de manera significativamente más prolongada que tanto los animales tratados con HR325 como los controles de vehículo. La figura 6 muestra los resultados de la prueba de elevación exploratoria en los controles de vehículo y los animales tratados con HR325 (** $p<0,01$).

Ejemplo 3

El tratamiento con HR325 (laflunimús) con diferentes dosificaciones puede mejorar la recuperación locomotora después de la lesión por contusión de la médula espinal grave en la rata.

Para los métodos quirúrgicos véase el ejemplo 1.

Después de la lesión, se asignaron aleatoriamente las ratas individuales a un grupo de tratamiento. Se usaron los siguientes grupos:

Grupo 1: LME + vehículo (CMC al 1,5% en agua estéril) mediante sonda gástrica durante 7 días

Grupo 2: LME + HR325 (3 mg/kg/día) en vehículo mediante sonda gástrica durante 7 días

Grupo 3: LME + HR325 (20 mg/kg/día) en vehículo mediante sonda gástrica durante 7 días

Grupo 4: LME + HR325 (60 mg/kg/día) en vehículo mediante sonda gástrica durante 7 días

Para la escala de clasificación locomotora de campo abierto de BBB véase el ejemplo 1.

Para la prueba de elevación exploratoria véase el ejemplo 1.

Resultados:

Recuperación funcional

La recuperación funcional tal como se evaluó mediante la escala de clasificación locomotora de BBB siguió, como en los ejemplos anteriores, un patrón de recuperación progresiva a lo largo de las primeras 2-3 semanas después de la lesión. Después de eso, la recuperación funcional espontánea alcanzó un "estado estacionario". Se indicaron diferencias estadísticamente significativas en el DPO 56, los animales tratados con 20 mg de HR325 rindieron significativamente mejor que los animales tratados con vehículo (ANOVA de un factor; $F_{2,40}$ de tratamiento = 4,45 $p < 0,05$, véase la figura 7). Al final del experimento, en el DPO 63 todavía se observaron las diferencias significativas en la puntuación de BBB (ANOVA de un factor; $F_{2,40}$ de tratamiento = 3,67 $p < 0,05$, véanse las figuras 7 y 8, $*p < 0,05$).

Se usó la prueba de elevación exploratoria para evaluar otros aspectos de la recuperación funcional después de la lesión. Uno de los parámetros que reflejan el grado de recuperación funcional en esta prueba es el tiempo que pasa cada animal en las diferentes alturas de elevación. Se presentan los resultados de este parámetro en figura 9.

Estos resultados demuestran que los intentos de elevación de animales tratados con 20 mg de HR325 son más prolongados en tiempo y que las patas delanteras alcanzaron una altura mucho mayor en comparación con los animales con control de vehículo. Todos los grupos de tratamiento mostraron un tiempo de exploración comparable en el nivel 1. En el nivel de elevación más exigente físicamente, el nivel 2, resultaron evidentes las primeras diferencias entre el tratamiento con HR325 y los controles de vehículo. Los animales tratados con 20 mg de HR325 rindieron de manera no significativamente diferente de los controles sanos ($**p < 0,01$).

Ejemplo 4

El tratamiento con teriflunomida puede mejorar la recuperación locomotora después de la lesión por contusión de la médula espinal grave en la rata.

Para los métodos quirúrgicos véase el ejemplo 1.

Después de la lesión, se asignaron aleatoriamente las ratas individuales a un grupo de tratamiento. Se usaron los siguientes grupos:

Grupo 1: LME + vehículo (CMC al 1,5% en agua estéril) mediante sonda gástrica durante 7 días

Grupo 2: LME + teriflunomida (3 mg/kg/día) en vehículo mediante sonda gástrica durante 7 días

Grupo 3: LME + teriflunomida (10 mg/kg/día) en vehículo mediante sonda gástrica durante 7 días

Para la escala de clasificación locomotora de campo abierto de BBB véase el ejemplo 1.

Resultados:

Recuperación funcional

La recuperación funcional tal como se evaluó mediante la escala de clasificación locomotora de BBB siguió, como en los ejemplos anteriores, un patrón de recuperación progresiva a lo largo de las primeras 2-3 semanas después de la lesión. Después de eso, la recuperación funcional espontánea alcanzó un "estado estacionario". Las diferencias entre los animales tratados con teriflunomida y los animales con control de vehículo surgieron relativamente tarde de manera comparable al ejemplo anterior. Se indicaron diferencias estadísticamente significativas en el DPO 49, los animales tratados con 10 mg de teriflunomida rindieron significativamente mejor que los animales con control de vehículo (ANOVA de un factor; $F_{2,37}$ de tratamiento = 4,30 $p < 0,05$, véase la figura 10). Al final del experimento, en el DPO 63, todavía se observaron las diferencias significativas en la puntuación de BBB (ANOVA de un factor; $F_{2,37}$ de tratamiento = 4,31 $p < 0,05$, véanse las figuras 10 y 11). Los animales tratados con 3 mg de teriflunomida rindieron de manera comparable a los animales con control de vehículo en la totalidad del experimento completo.

Ejemplo 5

El tratamiento con HR325 (lafunimús) puede mejorar la recuperación locomotora después de la lesión por contusión de la médula espinal grave en la rata.

Para los métodos quirúrgicos véase el ejemplo 1.

Después de la lesión, se asignaron aleatoriamente las ratas individuales a un grupo de tratamiento. Se usaron los siguientes grupos:

Grupo 1: LME + vehículo (CMC al 1,5% en agua estéril) mediante sonda gástrica durante 7 días

Grupo 2: LME + HR325 (10 mg/kg/día) en vehículo mediante sonda gástrica durante 7 días

Grupo 3: LME + HR325 (30 mg/kg/día) en vehículo mediante sonda gástrica durante 7 días

Para la escala de clasificación locomotora de campo abierto de BBB véase el ejemplo 1.

5

Resultados:

Recuperación funcional

10

La recuperación funcional tal como se evaluó mediante la escala de clasificación locomotora de BBB siguió, como en los ejemplos anteriores, un patrón de recuperación progresiva a lo largo de las primeras 2-3 semanas después de la lesión. Después de eso, la recuperación funcional espontánea alcanzó un "estado estacionario". Se observaron diferencias entre los animales tratados con HR325 y los animales con control de vehículo desde el DPO42 hasta el final del experimento. Los animales tratados con 10 mg de HR325 rindieron significativamente mejor en el DPO42 que los animales con control de vehículo (ANOVA de un factor; $F_{2,40}$ de tratamiento = 5,66 $p < 0,01$, véase la figura 12). Esta diferencia en la puntuación de BBB entre los animales tratados con 10 mg de HR325 y los controles de vehículo permaneció hasta el final del experimento (ANOVA de un factor; $F_{2,40}$ de tratamiento = 5,80 $p < 0,01$, véanse las figuras 12 y 13). Los animales tratados con 10 mg de HR325 rindieron de manera comparable a los animales con control de vehículo en la totalidad del experimento completo.

15

20

Los resultados presentados en los cinco ejemplos prueban que puede usarse una farmacoterapia controlada mediante compuestos según la presente invención como isoxazol-4-carboxamidas o malononitrilamidas para tratar trastornos relacionados con traumatismo en el SNC como lesión de la médula espinal aguda.

25

Las realizaciones de la divulgación descritas anteriormente pretenden ser meramente a modo de ejemplo, y los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar usando sólo experimentación de rutina, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Se considera que todos de tales equivalentes están dentro del alcance de la divulgación.

30

Bibliografía adicional

Basso, D. M., *et al.*, 1995. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma*. 12, 1-21.

35

Davis, J. P., *et al.*, 1996. The immunosuppressive metabolite of leflunomide is a potent inhibitor of human dihydroorotate dehydrogenase. *Biochemistry*. 35, 1270-3.

Greene, S., *et al.*, 1995. Inhibition of dihydroorotate dehydrogenase by the immunosuppressive agent leflunomide. *Biochem Pharmacol*. 50, 861-7.

40

Himes, B. T., *et al.*, 2006. Recovery of function following grafting of human bone marrow-derived stromal cells into the injured spinal cord. *Neurorehabil Neural Repair*. 20, 278-96.

45

Kuo, E. A., *et al.*, 1996. Synthesis, structure-activity relationships, and pharmacokinetic properties of dihydroorotate dehydrogenase inhibitors: 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-[3'-methyl-4'-(trifluoromethyl)phenyl] propenamide and related compounds. *J Med Chem*. 39, 4608-21.

Shumsky, J. S., *et al.*, 2003. Delayed transplantation of fibroblasts genetically modified to secrete BDNF and NT-3 into a spinal cord injury site is associated with limited recovery of function. *Exp Neurol*. 184, 114-30.

50

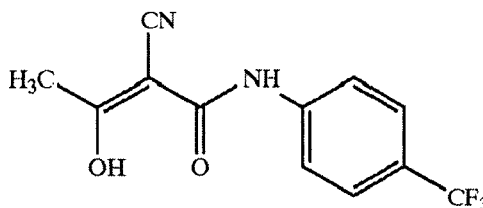
Williamson, R. A., *et al.*, 1995. Dihydroorotate dehydrogenase is a high affinity binding protein for A77 1726 and mediator of a range of biological effects of the immunomodulatory compound. *J Biol Chem*. 270, 22467-72.

55

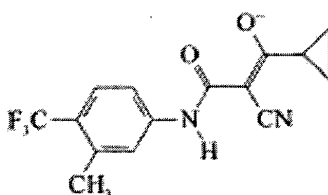
Zielinski, T., *et al.*, 1995. Leflunomide, a reversible inhibitor of pyrimidine biosynthesis? *Inflamm Res*. 44 Suppl. 2, S207-8.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (II)



o una sal, un solvato, estereoisómero farmacéuticamente aceptable o un derivado del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con traumatismo en el sistema nervioso central, en el que el derivado es un compuesto con la fórmula III:



o una sal, un solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que estereoisómero del compuesto es el enantiómero R o S.
3. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el trastorno relacionado con traumatismo en el sistema nervioso central es lesión de la médula espinal completa, lesión de la médula espinal incompleta, contusión de la médula espinal, compresión de la médula espinal, traumatismo de la médula espinal, lesión medular, paraplejia, cuadriplejia, tetraplejia, síndrome centromedular, síndrome de Brown-Séquard, síndrome medular anterior, síndrome de cono medular, síndrome de cola de caballo, traumatismo craneoencefálico, TCE, lesión cerebral, daño cerebral, lesión en la cabeza, lesión axonal difusa (LAD), traumatismo craneal, conmoción cerebral, contusión cerebral, hematoma subdural, hematoma epidural, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral o compresión del SNC.
4. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el trastorno relacionado con traumatismo en el sistema nervioso central es una lesión de la médula espinal o una contusión de la médula espinal.
5. Composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos relacionados con traumatismo en el SNC que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en mezcla con un portador o excipiente farmacéutico aceptable.
6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 5, en la que el trastorno relacionado con traumatismo en el sistema nervioso central es lesión de la médula espinal completa, lesión de la médula espinal incompleta, contusión de la médula espinal, compresión de la médula espinal, traumatismo de la médula espinal, lesión medular, paraplejia, cuadriplejia, tetraplejia, síndrome centromedular, síndrome de Brown-Séquard, síndrome medular anterior, síndrome de cono medular, síndrome de cola de caballo, traumatismo craneoencefálico, TCE, lesión cerebral, daño cerebral, lesión en la cabeza, lesión axonal difusa (LAD), traumatismo craneal, conmoción cerebral, contusión cerebral, hematoma subdural, hematoma epidural, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral o compresión del SNC.
7. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 5, en la que el trastorno relacionado con traumatismo en el sistema nervioso central es una lesión de la médula espinal o una contusión de la médula espinal.
8. Composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una lesión de la médula espinal o una contusión de la médula espinal que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de leflunomida en mezcla con un portador o excipiente farmacéutico aceptable, en la que no está comprendido ningún compuesto inmunomodulador en la composición como segundo principio activo.

FIGURA 1

Puntuación de BBB después de contusión y sonda gástrica de leflunomida

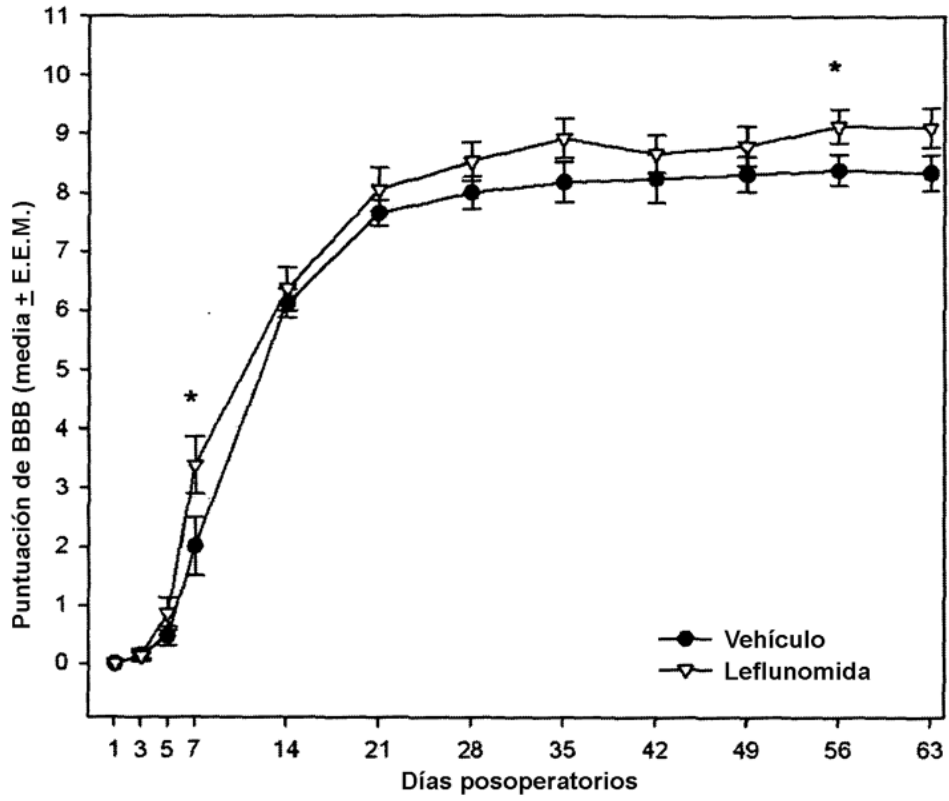


FIGURA 3

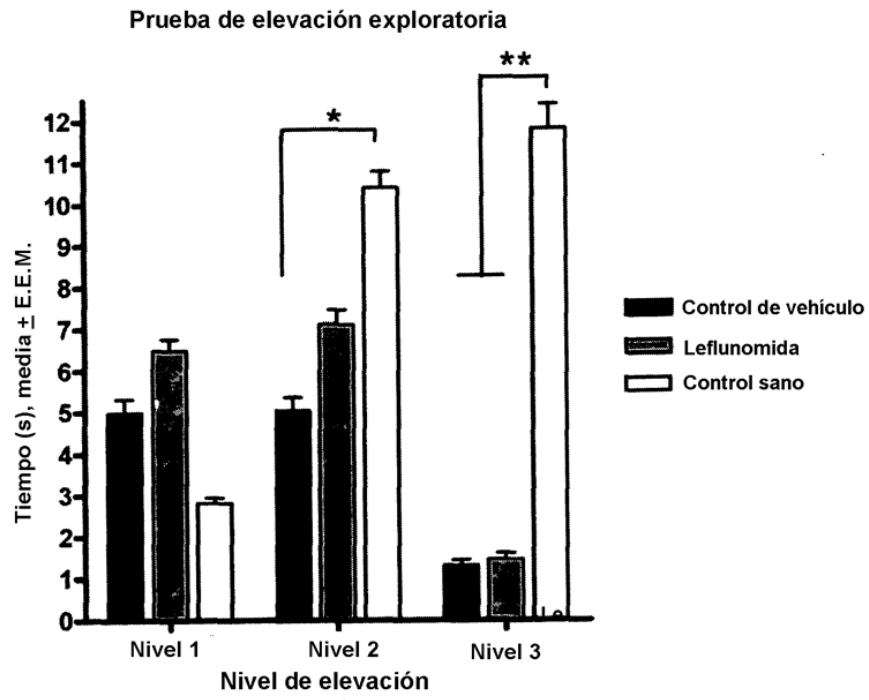


FIGURA 4

Puntuación de BBB después de contusión y sonda gástrica de HR325

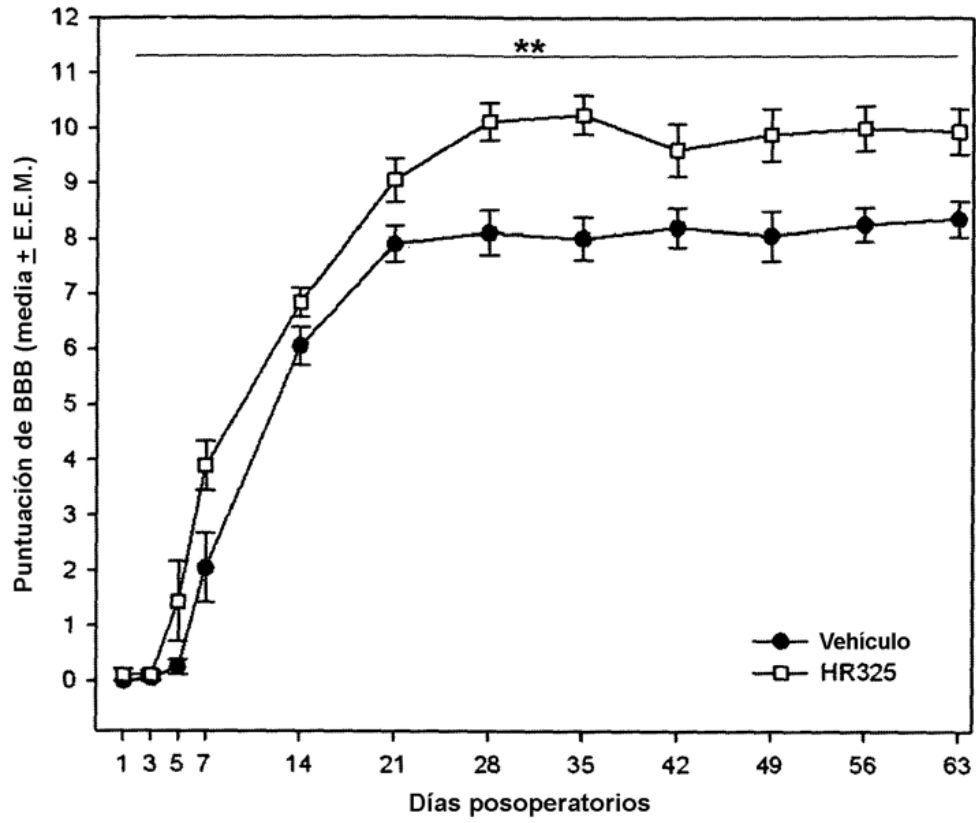


FIGURA 5

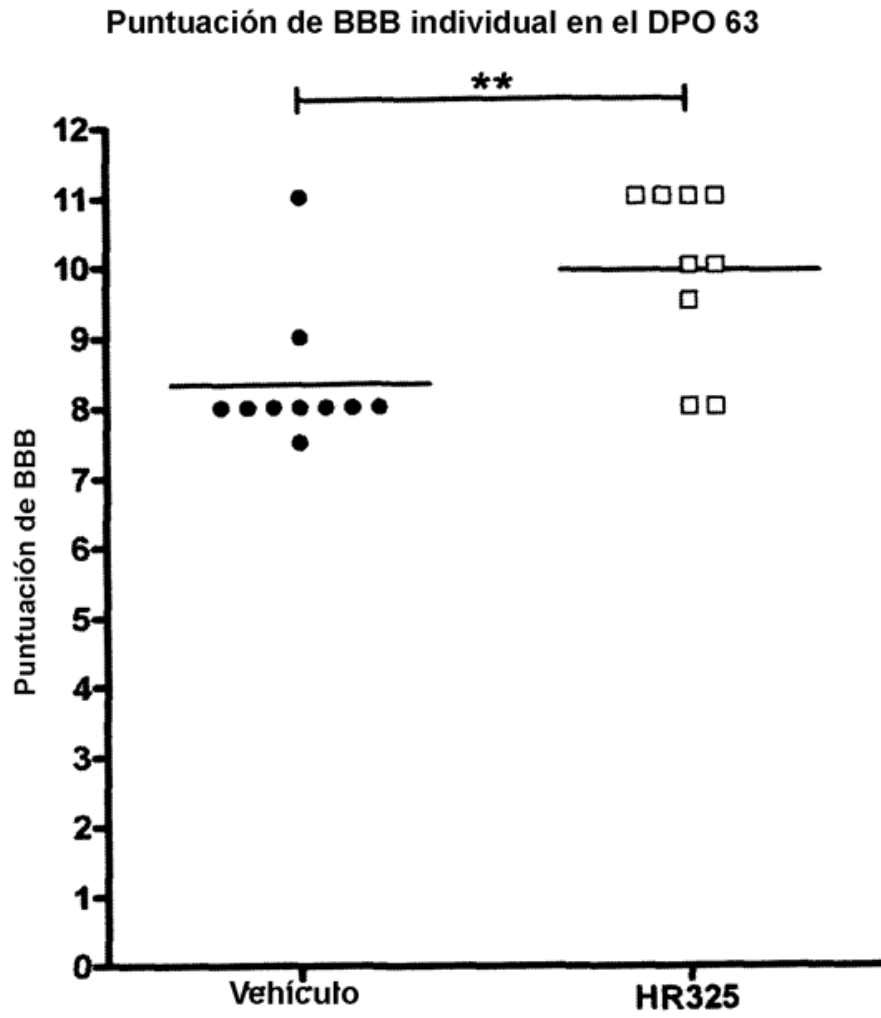


FIGURA 6

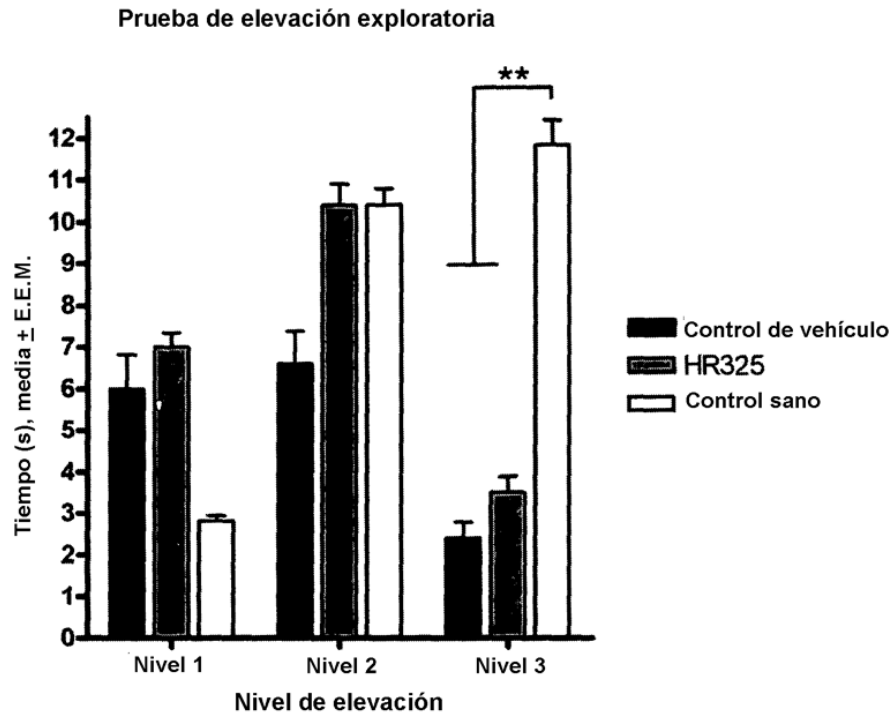


FIGURA 7

Puntuación de BBB después de contusión y sonda gástrica de HR325

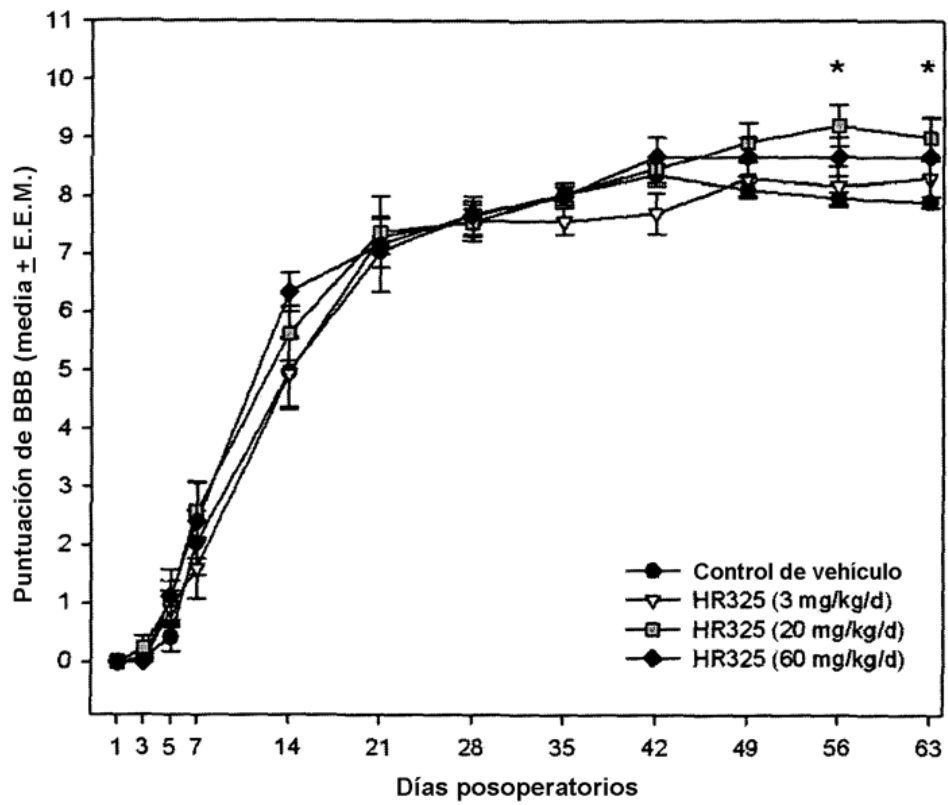


FIGURA 9

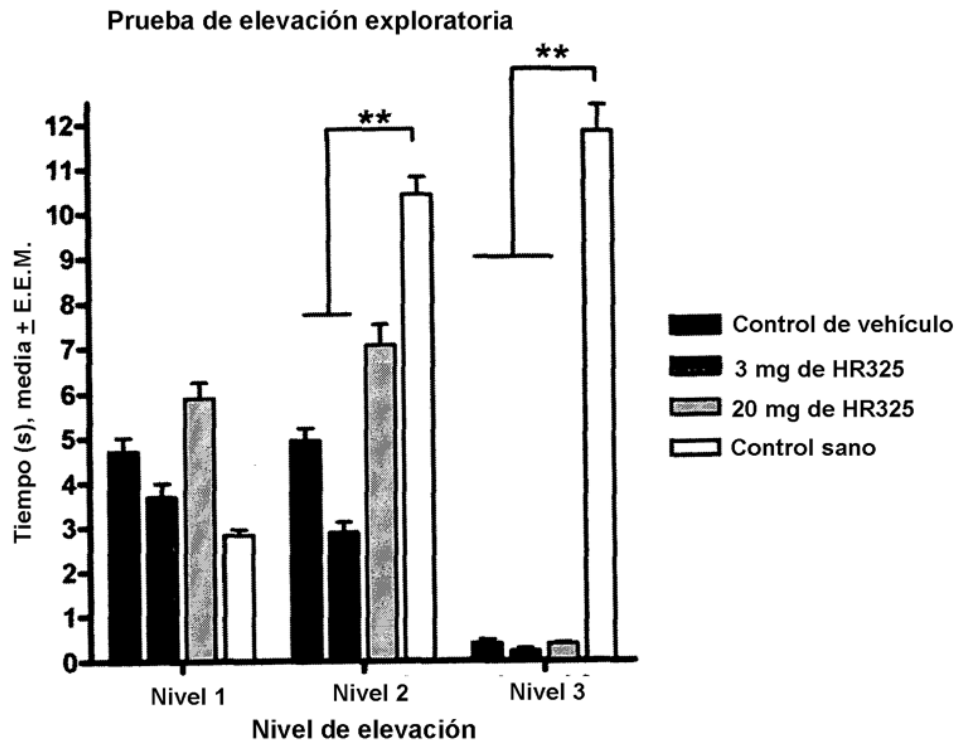


FIGURA 10

Puntuación de BBB después de contusión y sonda gástrica de teriflunomida

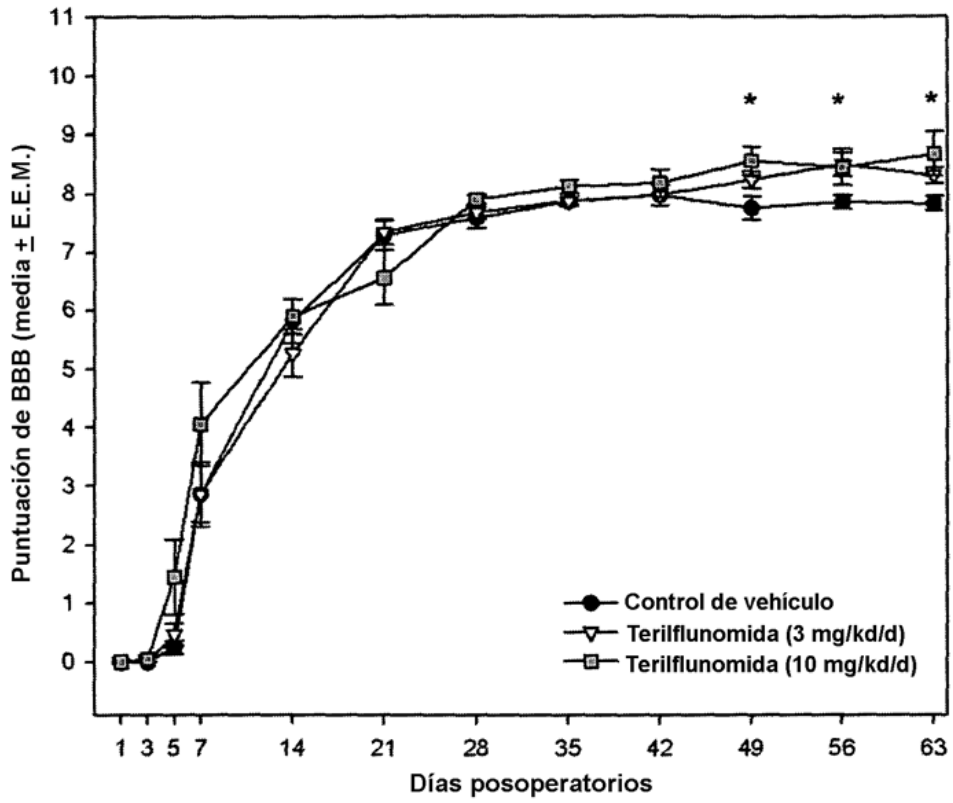


FIGURA 11

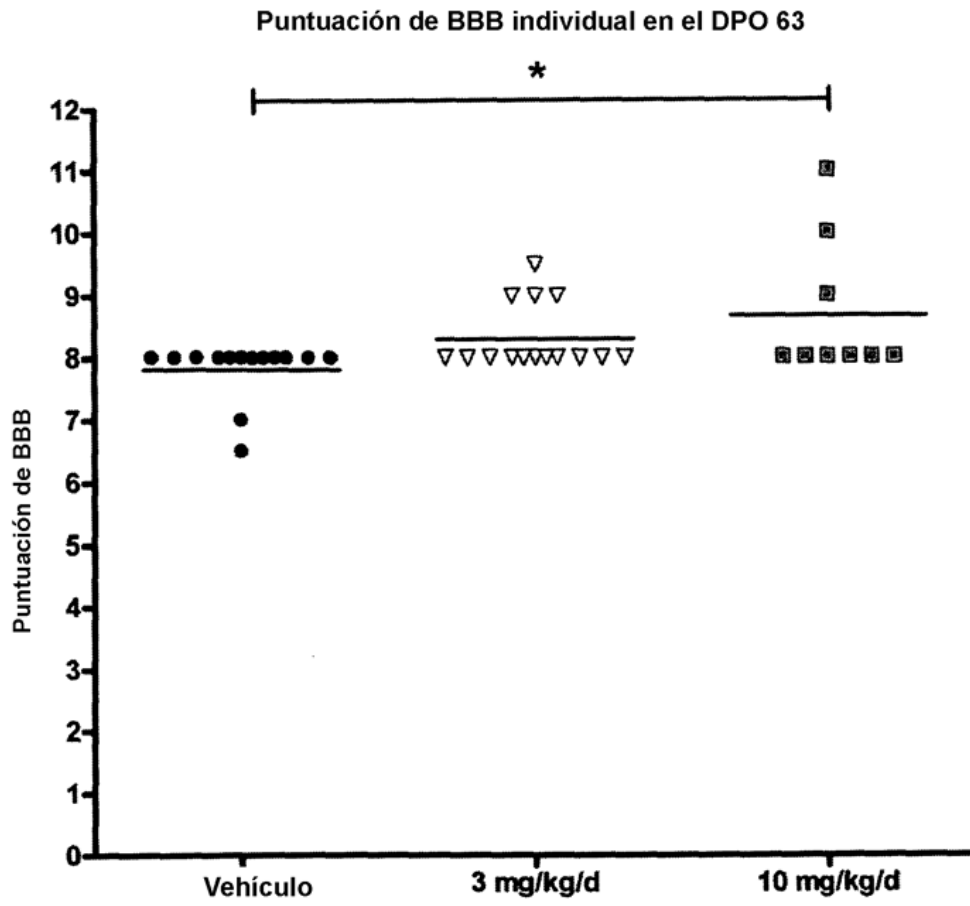


FIGURA 12

Puntuación de BBB después de contusión y sonda gástrica de HR325

