

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 227**

51 Int. Cl.:

A61K 31/225 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2008 PCT/IB2008/000779**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2008 WO08096271**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2008 E 08737369 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2139467**

54 Título: **Neuroprotección en enfermedades desmielinizantes**

30 Prioridad:

08.02.2007 US 888925 P

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

31.01.2017

73 Titular/es:

**BIOGEN MA INC. (100.0%)
250 Binney Street
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

GOLD, RALF

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 599 227 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

Neuroprotección en enfermedades desmielinizantes

- 5 Se proporcionan métodos y composiciones para tratar trastornos desmielinizantes tipos de trastornos relacionados del sistema nervioso, incluyendo formas progresivas de esclerosis múltiple.

10 La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune con la actividad autoinmune dirigida contra antígenos del sistema nervioso central (SNC). La enfermedad se caracteriza por inflamación en partes del SNC, que conduce a la pérdida del recubrimiento de mielina de alrededor de los axones neuronales (desmielinización), pérdida axonal y, finalmente, a la muerte de neuronas, oligodendrocitos y células gliales. Para una revisión extensa de la EM y terapias actuales, véase, p. ej., McAlpine's Multiple Sclerosis, por Alastair Compston et al., 4ª edición, Churchill Livingstone Elsevier, 2006.

15 En el mundo padecen EM un número estimado de 2.500.000 de personas. Es una de las enfermedades más comunes del SNC en adultos jóvenes. La EM es una enfermedad incapacitante crónica progresiva, que, generalmente, golpea a sus víctimas algún tiempo después de la adolescencia, con diagnósticos efectuados generalmente entre los 20 y los 40 años de edad, aunque el comienzo puede producirse antes. La enfermedad no es hereditaria directamente, aunque la predisposición genética juega una parte de su desarrollo. La EM es una enfermedad compleja con fenotipo clínico, patológico e inmunológico heterogéneo.

25 Existen cuatro tipos clínicos principales de EM: 1) EM recidivante-remitente (EM-RR), caracterizada por recidivas claramente definidas con recuperación completa o con secuelas y defectos residuales tras la recuperación; periodos entre recidivas de la enfermedad caracterizados por una falta de avance de la enfermedad; 2) EM progresiva secundaria (EM-PS), caracterizada por una evolución recurrente inicial seguida por avance con o sin recidivas ocasionales, remisiones menores, y periodos estables; 3) EM progresiva primaria (EM-PP), caracterizada por avance de la enfermedad desde el comienzo, con periodos estables ocasionales y mejorías menores temporales permitidas; y 4) EM progresiva recidivante (EM-PR), caracterizada por avance progresivo de la enfermedad, con recidivas agudas claras, con o sin recuperación completa; periodos entre recidivas caracterizados por avance continuo.

30 Clínicamente, la enfermedad se presenta en su mayoría como una enfermedad remitente-recurrente y, en menor medida, como avance ininterrumpido de la discapacidad neuronal. La EM recidivante-remitente (EM-RR) se presenta en forma de ataques recurrentes de disfunción neurológica focal o multifocal. Los ataques pueden aparecer, remitir y recidivar, de forma aparentemente aleatoria a lo largo de muchos años. La remisión suele ser incompleta y, a medida que un ataque sigue a otro, se sucede una progresión descendente gradual con defectos neurológicos permanentes crecientes. La evolución habitual de la EM-RR se caracteriza por recidivas repetidas asociadas, para la mayoría de los pacientes, con la aparición final del avance de la enfermedad. La evolución posterior de la enfermedad es impredecible, aunque la mayoría de los pacientes con una enfermedad recidivante-remitente terminará desarrollando enfermedad progresiva secundaria. En la fase recidivante-remitente, las recidivas alternan con periodos de inactividad clínica y pueden o no estar marcadas por secuelas dependiendo de la presencia de defectos neurológicos entre episodios. Los periodos entre recidivas durante la fase recidivante-remitente son clínicamente estables. Por otra parte, los pacientes con EM progresiva presentan un incremento ininterrumpido de los defectos, tal como se ha definido anteriormente y, bien desde el comienzo, o bien después de un período de episodios, pero esta designación no evita la aparición posterior de nuevas recidivas.

45 La patología de la EM se refleja, en parte, en la formación de lesiones desmielinizantes inflamatorias focales en la sustancia blanca, que son los distintivos en pacientes con enfermedad aguda y recidivante. En los pacientes con enfermedad progresiva, el cerebro se ve afectado en un sentido más global, con daño difuso pero diseminado (principalmente axonal) en la sustancia blanca de apariencia normal y desmielinización masiva también de la sustancia gris, en particular, en la corteza.

50 Los tratamientos más actuales para la EM se dirigen a la reducción de la inflamación y la supresión o modulación del sistema inmunitario. Desde 2006, los tratamientos disponibles para la EM reducen la inflamación y el número de nuevos episodios pero no todos los tratamientos tienen un efecto sobre el avance de la enfermedad. Una serie de ensayos clínicos han mostrado que la supresión de la inflamación en la EM crónica raramente limita de forma significativa la acumulación de discapacidad a lo largo de un avance sostenido de la enfermedad, lo que sugiere que el daño neuronal y la inflamación son patologías independientes. Por lo tanto, en estadios avanzados de la EM, la neurodegeneración parece avanzar aun en ausencia de inflamación significativa. Por tanto, retrasar la desmielinización, o promover la remielinización del SNC como un mecanismo de reparación, o evitar de otra forma la pérdida axonal y la muerte neuronal son algunos de los objetivos importantes para el tratamiento de la EM, especialmente, en el caso de formas progresivas de EM tales como EM-PS.

65 Los ésteres de ácido fumárico, tales como dimetil fumarato (DMF), se han propuesto previamente para el tratamiento de la EM (véase, p. ej., Schimrigk et al., Eur. J. Neurol., 2006,13(6):604-10; Drugs R&D, 2005,6(4):229-30; patente de EE.UU. n.º 6.436.992).

- El DMF y monometilfumarato (MMF) pueden ejercer efectos neuroprotectores tales como reducción de la desmielinización y daño axonal en un modelo de EM de ratón con aspectos característicos de estadios avanzados de formas crónicas de EM. Aunque existen muchos modelos de primate y de roedor bien caracterizados para la EM, los aspectos característicos de la EM progresiva se han identificado sólo recientemente en modelos animales seleccionados. En las condiciones ensayadas, los efectos neuroprotectores de DMF y MMF parecían ser independientes de su efecto, si lo hay, sobre la inflamación, sugiriendo que el uso de estos compuestos puede ser ventajoso en el tratamiento de patologías que presentan neurodegeneración progresiva aun en ausencia de un componente inflamatorio sustancial.
- 5
- 10 Se proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos caracterizados por desmielinización y/o pérdida axonal extensa tales como, por ejemplo, el que está presente en un paciente con una puntuación de 3 o mayor en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) o en un paciente que tiene más de 10 lesiones T1 hipointensas.
- 15 En algunas realizaciones, el sujeto tiene una forma progresiva de trastorno desmielinizante, p. ej., EM (p. ej., EM progresiva primaria o progresiva secundaria) y enfermedad de Devic. En algunos casos, como, por ejemplo, en la EM progresiva secundaria, el trastorno puede caracterizarse además por inflamación inicial seguida de desmielinización y/o pérdida axonal progresivas.
- 20 El avance de la enfermedad en el sujeto puede ser tal que el sujeto presente un incremento de al menos un punto de la puntuación de EDSS en el año previo y/o un incremento de al menos un 25 % en la carga lesional T1 a lo largo del año previo.
- 25 En un aspecto se proporciona al menos un compuesto elegido de dimetilfumarato y monometilfumarato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de una forma progresiva de esclerosis múltiple en un sujeto.
- 30 En algunas realizaciones, el sujeto presenta un incremento de al menos un punto de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) a lo largo de un periodo de un año antes de la administración del compuesto, o el sujeto presenta un incremento de al menos un 25 % en la carga lesional T1 a lo largo de un periodo de un año previo a la administración del compuesto.
- 35 Como alternativa, el sujeto tiene una puntuación de la EDSS de al menos 3, tiene más de 10 lesiones T1 hipointensas, tiene esclerosis múltiple primaria progresiva, tiene esclerosis múltiple secundaria progresiva, o tiene una puntuación de la EDSS de más de 5
- 40 En otro aspecto se proporciona al menos un compuesto elegido de dimetilfumarato y monometilfumarato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Devic en un sujeto.
- 45 En algunas realizaciones, el compuesto de la invención es para administrar por vía oral a una dosis terapéuticamente eficaz.
- La dosis terapéuticamente eficaz puede ser de desde alrededor de 200 mg a alrededor de 800 mg por día, desde alrededor de 480 mg hasta 720 mg al día, alrededor de 480 mg al día, o alrededor de 720 mg al día.
- 50 En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz se administra en administraciones separadas de 2, 3, 4, o 6 dosis equivalentes, preferentemente de 2 dosis equivalentes, o de 3 dosis equivalentes.
- 55 En algunas realizaciones, el compuesto está en forma de píldoras, comprimidos, microcomprimidos, gránulos, microgránulos, cápsulas, cápsulas que contienen microcomprimidos o formulaciones líquidas para su administración oral.
- En otras realizaciones, el uso comprende administrar por vía oral una o más cápsula(s) que contienen una preparación farmacéutica que consiste esencialmente en 60 a 240 mg de dimetilfumarato, preferentemente que consiste esencialmente en 120 mg de dimetilfumarato.
- 60 En algunas realizaciones, el compuesto se administra en forma de una formulación de liberación sostenida o controlada.
- 60 Otros aspectos y realizaciones serán evidentes a partir de la descripción y reivindicaciones siguientes.

Breve descripción de las figuras

- 65 **La figura 1** muestra la evolución clínica de encefalomielitis autoinmune experimental inducida por proteína de mielina de oligodendrocitos activa (EAE-GMO) en ratones tratados con DMF, tratados con MMF o ratones de control alimentados con Methocel. Los animales se agruparon a partir de dos experimentos (número total de 14 ratones por

grupo). Los ratones se siguieron hasta la fase tardía de la enfermedad (72 días posinmunización (p.i.)). En ese momento, los ratones tratados con DMF presentaron una evolución de la enfermedad significativamente más benigna.

5 La **figura 2A** es un gráfico de barras que muestra el nivel promedio de desmielinización (% sustancia blanca) en un modelo de MOG-EAE de ratón 72 días p.i., tras la administración de DMF, MMF y Methocel (como control). Los resultados muestran que el nivel de desmielinización se redujo en los ratones tratados con DMF y MMF.

10 La **figura 2B** es un gráfico de barras que muestra el nivel promedio de desmielinización (% sustancia blanca) en un modelo de MOG-EAE de ratón 72 días p.i., tras la administración de DMF, MMF y Methocel (como control). Los resultados muestran que el nivel de pérdida axonal se redujo en los ratones tratados con DMF y MMF.

15 La **figura 3A** muestra resultados de un análisis histológico con ocultación de linfocitos T CD3 positivos que infiltran la médula espinal 72 días después de la inducción de MOG-EAE. Los números de linfocitos T infiltrantes no fueron significativamente diferentes entre tratados con MMF, tratados con DMF y ratones de control alimentados con Methocel.

20 La **figura 3B** muestra resultados de un análisis histológico con ocultación de macrófagos Mac-3 positivos y microglía que infiltran la médula espinal 72 días después de la inducción de MOG-EAE. Los números de macrófagos y microglía infiltrantes no fueron significativamente diferentes entre tratados con MMF, tratados con DMF y ratones de control alimentados con Methocel.

En esta sección se definen determinados términos; a lo largo de la descripción se proporcionan definiciones adicionales.

25 Los términos "enfermedad" y "trastorno" se usan de forma indistinta en el presente documento.

El término "trastorno neurológico" se refiere a trastornos del sistema nervioso que resultan en deterioro de funciones mediadas por neuronas e incluye trastornos del sistema nervioso central (p. ej., el cerebro, médula espinal), así como del sistema nervioso periférico.

30 El término "neuroprotección" se refiere a prevención o a un retraso de la degeneración neuronal, incluyendo, por ejemplo, desmielinización y/o pérdida axonal y, opcionalmente, muerte neuronal y oligodendrocitaria.

35 Las expresiones "dosis terapéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a la cantidad de un compuesto que resulta en la prevención o retraso del comienzo o mejoría de los síntomas de un trastorno neurológico en un sujeto o una obtención de un resultado biológico, tal como neurodegeneración (p. ej., desmielinización, pérdida axonal o muerte neuronal) reducida o retraso de la acumulación de discapacidad física (p. ej., tal como se indica mediante, p. ej., un índice reducido de empeoramiento de una puntuación clínica (p. ej., EDSS) u otro parámetro adecuado que indique estado de la enfermedad (p. ej., el número de lesiones T1, número reducido de lesiones Gd+, etc.)).

45 El término "tratar" se refiere a administrar una terapia en una cantidad, manera, y/o modo eficaz para mejorar una afección, síntoma, o parámetro asociado con un trastorno o para prevenir avance de un trastorno, bien en un grado estadísticamente significativo, o bien en un grado detectable para un experto en la técnica. Una cantidad, manera o modo eficaz puede variar dependiendo del sujeto y puede ajustarse al sujeto. Para los trastornos neurológicos que se refieren en el presente documento, los tratamientos que se ofrecen mediante los métodos que se desvelan en el presente documento se dirigen a mejorar las afecciones (o disminuir los efectos perjudiciales) de los trastornos y no necesariamente a eliminar o curar completamente los trastornos.

50 A menos que se especifique otra cosa, el término "MMF" se refiere a monometilfumarato en forma de ácido (hidrogenofumarato de metilo, también conocido como "MHF" -por sus siglas en inglés-) así como a sus sales correspondientes.

55 En algunas realizaciones, se usa una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido de DMF y MMF o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para tratar una forma progresiva de esclerosis múltiple en un sujeto. En algunas realizaciones la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de un catión metálico (M), en el que M puede ser un metal alcalino alcalinotérreo, o de transición tal como Li, Na, K, Ca, Zn, Sr, Mg, Fe, o Mn. En realizaciones preferidas, el compuesto es dimetilfumarato o monometilfumarato p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable de monometilfumarato, p. ej., específicamente, Ca-MMF).

60 También se proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene un trastorno neurológico caracterizado por desmielinización y/o pérdida axonal extensa. Por ejemplo, el grado de desmielinización y/o pérdida axonal puede ser tal como el presente en un paciente con una puntuación de 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7 o mayor de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS; véase la tabla 1 más adelante). También pueden usarse otras escalas de medida adecuadas (véanse, p. ej., las págs. 288-291 en McAlpine's Multiple Sclerosis, por Alastair Compston et al., 4ª edición, Churchill Livingstone Elsevier, 2006).

Tabla 1. Escala expandida del estado de incapacidad (EDSS)

0	Exploración neurológica normal (todo grado 0 en sistemas funcionales [SF]; grado cerebral 1 aceptable)
1	Sin discapacidad, signos mínimos en 1 SF (es decir, grado 1, excluyendo grado cerebral 1)
1,5	Sin discapacidad, signos mínimos en >1 SF (es decir, grado >1, excluyendo grado cerebral 1)
2	Discapacidad mínima en 1 SF (1 SF de grado 2, otros 0 o 1)
2,5	Discapacidad mínima en 2 SF (2 SF de grado 2, otros 0 o 1)
3	Discapacidad moderada en 1 SF (1 SF de grado 3, otros 0 o 1) o discapacidad leve en 3-4 SF (3-4 SF de grado 2, otros 0 o 1), aunque totalmente ambulatorio
3,5	Totalmente ambulatorio pero con discapacidad moderada en 1 SF (1 SF de grado 3 y 1-2 SF de grado 2; o 2 SF de grado 3; o 5 SF de grado 2 (otros 0 o 1)
4	Totalmente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, levantado y alrededor de unas 12 horas al día, a pesar de discapacidad relativamente grave que consiste en 1 SF de grado 4 (otros 0 o 1), o combinaciones de grados menores que exceden los límites de las etapas previas. Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 m
4,5	Totalmente ambulatorio sin ayuda, levantado y alrededor de gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, puede tener por otra parte cierta limitación de la actividad completa o necesitar asistencia mínima; caracterizado por discapacidad relativamente grave, que consiste habitualmente en 1 SF de grado 4 (otros 0 o 1) o combinaciones de grados menores que exceden los límites de las etapas previas. Capaz de caminar sin ayuda o descanso durante alrededor de 300 m
5	Ambulatorio sin ayuda o descanso durante alrededor de 200 m; discapacidad grave suficiente para deteriorar las actividades diarias completas (p. ej., para trabajar el día completo sin disposiciones especiales). (Los SF equivalentes habituales son 1 de grado 5 solo, otros 0 o 1; o combinación de grados menores que exceden habitualmente las especificaciones para la etapa 4,0)
5,5	Ambulatorio sin ayuda o descanso durante alrededor de 100 m; discapacidad grave suficiente para evitar las actividades diarias completas. (Los SF equivalentes habituales son 1 de grado 5 solo, otros 0 o 1; o combinación de grados menores que exceden habitualmente los de la etapa 4,0)
6	Se necesita asistencia intermitente o unilateral constante (bastón, muleta o apoyo) para caminar alrededor de 100 m con o sin descanso. (Los SF equivalentes habituales son combinaciones con >2 SF de grado 3+)
6,5	Se necesita asistencia bilateral constante (bastones, muletas o apoyos) para caminar alrededor de 20 m sin descanso. (Los SF equivalentes habituales son combinaciones con >2 SF de grado 3+)
7	Incapaz de caminar más allá de 5 m incluso con ayuda, esencialmente restringido a silla de ruedas; rueda él mismo en silla de ruedas convencional y se traslada solo; levantado y en la silla de ruedas unas 12 horas al día. (Los SF equivalentes habituales son combinaciones con >1 SF de grado 4+; muy raramente, grado 5 piramidal solo)
7,5	Incapaz de dar más de unos cuantos pasos; restringido a silla de ruedas; puede necesitar ayuda para el traslado; rueda él mismo pero no puede continuar en silla de ruedas convencional un día completo; puede necesitar silla de ruedas motorizada. (Los SF equivalentes habituales son combinaciones con >1 SF de grado 4+)
8	Esencialmente restringido a la cama o silla o paseado en silla de ruedas, pero él mismo puede estar fuera de la cama gran parte del día; conserva muchas funciones de cuidado personal; generalmente tiene uso eficaz de los brazos. (Los SF equivalentes habituales son combinaciones, generalmente de 4+ en varios sistemas)
8,5	Esencialmente restringido a la cama gran parte del día; tiene cierto uso eficaz del(los) brazo(s); conserva ciertas funciones de cuidado personal. (Los SF equivalentes habituales son combinaciones, generalmente de 4+ en varios sistemas)
9	Paciente incapaz, confinado en la cama; puede comunicarse y comer. (Los SF equivalentes habituales son combinaciones, la mayoría de grado 4+)
9,5	Paciente totalmente incapaz, confinado en la cama; incapaz de comunicarse de forma eficaz o de comer/tragar. (Los SF equivalentes habituales son combinaciones, casi todas de grado 4+)
10	Muerte debida a esclerosis múltiple

Como otro ejemplo, el grado de desmielinización y/o pérdida axonal puede ser tal como el de un paciente que tiene más de 10, 12, 15, 20 o más lesiones T1 hipointensas. El número de dichas lesiones puede determinarse, por ejemplo, mediante métodos de IRM rutinaria.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene una forma progresiva de trastorno desmielinizante, p. ej., EM (p. ej., EM progresiva primaria o progresiva secundaria) y enfermedad de Devic. En algunos casos, como, por ejemplo, en la EM progresiva secundaria, el sujeto puede tener un trastorno que puede caracterizarse por inflamación inicial seguida de desmielinización y/o pérdida axonal progresivas. El diagnóstico de la EM puede realizarse tal como por los criterios de McDonald tal como se describe en, p. ej., McDonald et al., *Ann. Neurol.*, 2001, 50:120-127; o los criterios revisados de 2005, tal como se describe en, p. ej., Polman et al., *Annals of Neurology*, 2005, 58(6):840-846.

En algunas realizaciones, el sujeto que se está tratando tiene EM progresiva secundaria y una puntuación de la EDSS de más de 5, 5,5, 6, 6,5, 7, o mayor.

El avance de la enfermedad en el sujeto puede ser tal que el sujeto presente un incremento de al menos 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 puntos o mayor de la puntuación de la EDSS en el año previo y/o un incremento de al menos un 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 75 %, o 100 % en la carga lesional T1 a lo largo del año previo.

Parámetros adicionales que describen a los sujetos con un trastorno desmielinizante en estadio avanzado pueden ser (a) volumen lesional T2 de más de 15 cm³ y/o (b) área del cuerpo caloso de menos de 400 mm².

Los ejemplos de otros trastornos neurológicos desmielinizantes adecuados para el tratamiento mediante los usos descritos incluyen neuritis óptica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), mielitis transversa aguda, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), encefalomielitis aguda diseminada (EMAD) u otros trastornos hereditarios (p. ej., leucodistrofias, atrofia óptica de Leber y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth).

La AIDP, por ejemplo, es un trastorno monofásico agudo o subagudo del nervio periférico. Los pacientes experimentan debilidad generalizada proximal o distal. Más de la mitad de los pacientes con AIDP tienen una infección previa dentro de las dos semanas anteriores y los síntomas neurológicos avanzan rápidamente a lo largo de los pocos días o semanas siguientes, alcanzan un periodo estable durante unas cuantas semanas más y después terminan mejorando a lo largo de meses. El diagnóstico puede hacerse mediante una combinación de antecedentes y exploración física, análisis de la conducción nerviosa, EMG, y análisis del LCR.

Como otro ejemplo, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es un trastorno desmielinizante causado por un poliomavirus (el virus JC). Afecta raramente a las personas inmunocompetentes aun cuando dos tercios de la población haya estado expuesta al virus JC. El virus JC ataca habitualmente a los oligodendrocitos, causando de esa forma desmielinización. La mayoría de los pacientes afectados por LMP están inmunodeprimidos, p. ej., receptores de trasplantes, pacientes de linfoma o SIDA. La LMP es generalmente progresiva y frecuentemente multifocal. Las lesiones desmielinizantes, que pueden verificarse mediante escáneres TC e IRM, contienen habitualmente productos de rotura de la mielina dentro de macrófagos esponjosos. Pueden observarse astrocitos con núcleos pleomórficos atípicos e inclusiones virales observadas en núcleos oligodendrogiales aumentados. Como los pacientes LMP ya están predominantemente inmunodeprimidos, un tratamiento para la desmielinización y/o axonal en LMP que no compromete adicionalmente el sistema inmunitario puede ser ventajoso (p. ej., tal como de acuerdo con ciertas realizaciones de los métodos desvelados en el presente documento).

En determinadas realizaciones, los usos proporcionan a los sujetos tratados efectos neuroprotectores, p. ej., protección de las células neuronales o procesos nerviosos (axones) de la muerte o de ser dañados. Estos efectos neuroprotectores no eliminan necesariamente todos los daños o la degeneración, sino que retrasan o incluso detienen el avance de la degeneración o una prevención de la iniciación del proceso de degeneración o una mejoría de la patología del trastorno. En algunas realizaciones se ofrece neuroprotección a al menos una parte del sistema nervioso, tal como, por ejemplo, el sistema nervioso central, p. ej., el hipocampo, cerebelo, médula espinal, corteza (p. ej., corteza motora o somatosensorial), cuerpo estriado, prosencéfalo basal (neuronas colinérgicas), mesencéfalo ventral (células de la sustancia negra) y el locus cerúleo (células de neuroadrenalina del sistema nervioso central).

En algunas realizaciones el sujeto que se está tratando es un sujeto con necesidad de neuroprotección, incluyendo sujetos que tienen una desmielinización y/o pérdida axonal extensa tales como sujetos que tienen EM progresiva secundaria u otro trastorno desmielinizante tal como se ha especificado anteriormente. En algunas realizaciones los sujetos son mamíferos, p. ej., roedores u otro animal de laboratorio, p. ej., un primate no humano, En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto ser humano es mayor de 55, 57, 60, 65, o 70 años de edad.

En algunas realizaciones, el compuesto se administra en una cantidad y durante un periodo de tiempo suficiente para reducir la desmielinización y/o la pérdida axonal del sujeto.

En algunas realizaciones, el compuesto se administra en una cantidad y durante un periodo de tiempo suficiente para retrasar la acumulación de discapacidad, p. ej., avance de la discapacidad, en el sujeto. La acumulación de discapacidad/avance de discapacidad se refleja mediante, por ejemplo, un aumento en la puntuación de la EDSS y puede medirse como la longitud de tiempo hasta un incremento de al menos 1 punto de la puntuación de la EDSS. Por ejemplo, el compuesto puede administrarse en una cantidad y durante un periodo de tiempo suficiente para sostener

un incremento de la puntuación de la EDSS dentro de 1 punto o menos durante 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36 meses o más.

5 En algunas realizaciones, el sujeto se trata con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido de DMF o MMF. Para DMF o MMF, la cantidad terapéuticamente eficaz puede oscilar desde alrededor de 1 mg/kg hasta alrededor de 50 mg/kg (p. ej., desde alrededor de 2,5 mg/kg hasta alrededor de 20 mg/kg o desde alrededor de 2,5 mg/kg hasta alrededor de 15 mg/kg). Las dosis eficaces también variarán, tal como reconocen los expertos en la materia, dependiendo de la vía de administración, uso de excipiente y de la posibilidad de uso simultáneo con otros tratamientos terapéuticos incluyendo el uso de otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, una 10 dosis eficaz de DMF o MMF para administrarse a un sujeto, por ejemplo, por vía oral, puede ser de desde alrededor de 0,1 g hasta alrededor de 1 g al día, por ejemplo, desde alrededor de 200 mg hasta 800 mg al día (p. ej., desde alrededor de 240 mg hasta 720 mg al día; o desde alrededor de 480 mg hasta 720 mg al día; o alrededor de 720 mg al día). Por ejemplo, pueden administrarse 720 mg al día en administraciones separadas de 2, 3, 4, o 6 dosis equivalentes.

15 El compuesto terapéutico (DMF o MMF) puede administrarse mediante cualquier vía que permita la dispensación del compuesto para el tratamiento de trastornos neurológicos. Por ejemplo, el compuesto terapéutico puede administrarse por medio de píldoras, comprimidos, microcomprimidos, gránulos, microgránulos, cápsulas (p. ej., que contienen microcomprimidos), supositorios, formulaciones líquidas para la administración oral y en forma de complementos 20 dietéticos. Las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables, p. ej., si la composición es una solución acuosa que contiene el agente activo, puede ser una solución salina isotónica, glucosa al 5 %, u otras. Pueden utilizarse agentes solubilizadores tales como ciclodextrinas, u otros agentes solubilizadores bien conocidos por los familiarizados con la técnica como excipientes farmacéuticos para la dispensación del compuesto terapéutico. Véase, p. ej., las patentes de EE.UU. n.º 6.509.376 y 6.436.992 para algunas 25 formulaciones que contienen DMF y/o MMF. Como vía de administración, las composiciones pueden administrarse por vía oral, por vía intranasal, por vía transdérmica, por vía subcutánea, por vía intradérmica, por vía vaginal, por vía ótica, por vía intraocular, por vía intramuscular, por vía bucal, por vía rectal, por vía transmucosa, o por medio de inhalación o administración intravenosa. En algunas realizaciones el DMF o MMF se administra por vía oral.

30 En algunas realizaciones, el uso comprende administrar por vía oral una cápsula que contiene una preparación farmacéutica que consiste esencialmente en 60-240 mg (p. ej., 120 mg) de dimetilfumarato en forma de microcomprimidos entéricos recubiertos. En algunas realizaciones, el diámetro medio de dichos microcomprimidos es 1-5 mm, p. ej., 1-3 mm o 2 mm.

35 El compuesto terapéutico puede administrarse en forma de una formulación farmacéutica de liberación sostenida o controlada. Dicha formulación puede prepararse mediante diversas tecnologías por un experto en la técnica. Por ejemplo, la formulación puede contener el compuesto terapéutico, un polímero controlador de la velocidad (es decir, un material que controla la velocidad a la cual el compuesto terapéutico se libera a partir de la forma de dosificación) y opcionalmente otros excipientes. Algunos ejemplos de polímeros controladores de la velocidad son 40 hidroxialquilcelulosa, hidroxipropilalquilcelulosa (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilisopropilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropilhexilcelulosa), óxido de poli(etileno), alquilcelulosa (p. ej., etilcelulosa y metilcelulosa), carboximetilcelulosa, derivados de celulosa hidrófila, y polietilenglicol, composiciones descritas en el documento WO 2006/037342.

45 El siguiente ejemplo es ilustrativo y no limita el alcance de la divulgación o las reivindicaciones.

Ejemplo

50 *Condiciones del tratamiento*—Se indujo activamente EAE crónica grave en ratones C57BL/6 (de Harlan, Borchon, Alemania) usando 50 µg del péptido encefalitogénico MOG 35-55 (adquirido de Charite, Berlín, Alemania, véase también Mendel et al. K. (1995) Eur. J. Immunol., 25:1951-1959) y toxina tosferínica (2 x400 ng), esencialmente tal como se describe en Malipiero et al. K. (1997) Eur. J. Immunol., 27:3151-3160. El tratamiento empezó en el día 20 antes de la inyección de MOG. Los siguientes compuestos se administraron por vía oral a tres grupos de ratones de la forma siguiente: 1) Ca-monometilfumarato, 5 mg/kg de peso corporal, dos veces al día; 2) Dimetilfumarato, 15 mg/kg 55 de peso corporal, dos veces al día; 3) Methocel al 0,08% como control. Para analizar la evolución clínica, se agruparon datos a partir de dos experimentos (un experimento con 6 ratones y otro con 8 ratones por grupo, dando un número total de 14 ratones por grupo experimental).

60 *Evaluación clínica*—Los síntomas se puntuaron como 1-10 sobre una base diaria descrita en Linker et al., Nat. Med., 2002, 29:626-632 (véase también Hartung et al., Brain, 1988, 11,1039-1059). En resumen, la gravedad de la enfermedad se puntuó de la forma siguiente: 0, normal; 1, tono de la cola reducido; 2, cola flácida, enderezamiento deteriorado; 3, enderezamiento ausente; 4, ataxia de la marcha; 5, paraparesia leve de las extremidades anteriores; 6, paraparesia moderada; 7, paraparesia grave o paraplejia; 8, tetraparesia; 9, moribundo; 10, muerte. Las recaídas se definieron como deterioro de 2 puntos o más en dos días. La figura 1 muestra la evolución clínica de MOG-EAE activa 65 en ratones tratados con DMF, ratones tratados con MMF o ratones de control alimentados con Methocel. Los animales se agruparon a partir de dos experimentos (número total de 14 ratones por grupo). Los ratones se siguieron hasta la

fase tardía de la enfermedad (72 días p.i.). En ese momento, los ratones tratados con DMF presentaron una evolución de la enfermedad significativamente más benigna. 15 mg/kg DMF fueron eficaces para reducir la puntuación clínica hasta 72 días p.i., mientras que 5 mg/kg MMF no fueron suficientes para afectar de forma significativa a la puntuación clínica en las condiciones ensayadas. Aunque a la dosis ensayada, 5 mg/kg, el MMF no tuvo efecto sobre la puntuación clínica, mostró un efecto positivo significativo basándose en el examen histológico (véase más adelante; desmielinización y/o pérdida axonal reducidas).

Histología—Se terminó un experimento el día 72 p.i. para la evaluación histológica. En ese momento, estuvieron disponibles para el análisis 6 ratones en el grupo de MMF y 6 ratones en el de control. El grupo de DMF consistió en 4 ratones (2 retiradas no relacionadas con EAE). Se anestesió a los ratones con éter, se les extrajo sangre y se les perfundió con 25 ml de solución de Ringer y 10 ml de paraformaldehído al 4 % en PBS tamponado. La médula espinal se disecó y se fijó durante toda la noche en paraformaldehído al 4% en PBS tamponado, a 4 °C antes de incluirla en parafina. Las secciones de parafina se tiñeron con hematoxilina y eosina para la visualización de infiltrados inflamatorios y azul Luxol rápido para la visualización de la desmielinización. Un observador que desconocía su procedencia evaluó secciones codificadas de médula espinal cervical, torácica y lumbar cubriendo una rejilla estereológica y contando células CD3 y Mac-3 positivas dentro de 3 campos visuales (cada uno de 0,096 mm²) con la patología más intensa a un aumento de 400 veces. El grado de desmielinización se evaluó relacionando el número de cuadrados de rejilla con desmielinización con el número total de cuadrados de rejilla que contenían sustancia blanca por encima de una media de 8-10 niveles independientes de médula espinal por ratón. Las células CD3, Mac-3 positivas y los axones APP positivos se cuantificaron en 3 secciones representativas, cada una de médula espinal cervical, torácica y lumbar contando 2 áreas definidas con la patología más intensa a un aumento de 40 veces. La evaluación histológica se realizó tal como se describe en Eugster et al., Eur. J. Immunol., 1999, 8(6):620-624.

La figura 2A es un gráfico de barras que muestra el nivel promedio de desmielinización (% sustancia blanca) en un modelo de MOG-EAE de ratón 72 días p.i., tras la administración de DMF o MMF. La desmielinización se redujo en los animales tratados con DMF y MMF.

La figura 2B muestra el nivel de densidad axonal relativa en un modelo de MOG-EAE de ratón 72 días p.i., tras la administración de DMF o MMF. La pérdida axonal se redujo en los animales tratados con DMF y MMF.

La figura 3A muestra resultados de un análisis histológico con ocultación de linfocitos T CD3 positivos que infiltran la médula espinal 72 días después de la inducción de MOG-EAE. Los números de linfocitos T infiltrantes no fueron significativamente diferentes entre tratados con MMF, tratados con DMF o ratones de control alimentados con Methocel.

La figura 3B muestra resultados del análisis histológico con ocultación de macrófagos Mac-3 positivos y microglía que infiltran la médula espinal 72 días después de la inducción de MOG 35-55 EAE. Los números de macrófagos y microglía infiltrantes no fueron significativamente diferentes entre tratados con MMF, tratados con DMF y ratones de control alimentados con Methocel.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Al menos un compuesto elegido de dimetilfumarato y monometilfumarato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de una forma progresiva de esclerosis múltiple en un sujeto.
2. El compuesto o sal para su uso como en la reivindicación 1, en la que el sujeto presenta un incremento de al menos un punto de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) a lo largo de un periodo de un año antes de la administración del compuesto.
- 10 3. El compuesto o sal para su uso como en la reivindicación 1, en la que el sujeto presenta un incremento de al menos un 25 % en la carga lesional T1 a lo largo de un periodo de un año previo a la administración del compuesto.
4. El compuesto o sal para su uso como en la reivindicación 1, en la que el sujeto tiene una puntuación de la EDSS de al menos 3.
- 15 5. El compuesto o sal para su uso como en la reivindicación 1, en la que el sujeto tiene más de 10 lesiones T1 hipointensas.
- 20 6. El compuesto o sal para su uso como en la reivindicación 1, en la que el sujeto tiene esclerosis múltiple primaria progresiva.
7. El compuesto o sal para su uso como en la reivindicación 1, en la que el sujeto tiene esclerosis múltiple secundaria progresiva.
- 25 8. El compuesto o sal para su uso como en la reivindicación 7, en la que el sujeto tiene una puntuación de la EDSS de más de 5.
9. Al menos un compuesto elegido de dimetilfumarato y monometilfumarato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Devic en un sujeto.
- 30 10. El compuesto o sal para su uso como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el compuesto es para administrar por vía oral a una dosis terapéuticamente eficaz.
- 35 11. El compuesto o sal para su uso como en la reivindicación 10, en la que la dosis terapéuticamente eficaz es de desde alrededor de 200 mg a alrededor de 800 mg por día.
12. El compuesto o sal para su uso como en la reivindicación 11, en la que la dosis terapéuticamente eficaz es de desde alrededor de 480 mg a alrededor de 720 mg por día.
- 40 13. El compuesto o sal para su uso como en la reivindicación 12, en la que la dosis terapéuticamente eficaz es de alrededor de 480 mg por día.
- 45 14. El compuesto o sal para su uso como en la reivindicación 12, en la que la dosis terapéuticamente eficaz es de alrededor de 720 mg por día.
- 50 15. El compuesto o sal para su uso como en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en la que la dosis terapéuticamente eficaz se administra en administraciones separadas de 2, 3, 4 o 6 dosis equivalentes.
16. El compuesto o sal para su uso como en la reivindicación 15, en la que la dosis se administra en administraciones separadas de 2 dosis equivalentes.
17. El compuesto o sal para su uso como en la reivindicación 15, en la que la dosis se administra en administraciones separadas de 3 dosis equivalentes.
- 55 18. El compuesto o sal para su uso como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que el compuesto es dimetilfumarato.
19. El compuesto o sal para su uso como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que el compuesto es monometilfumarato.
- 60 20. El compuesto o sal para su uso como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que el compuesto está en forma de píldoras, comprimidos, microcomprimidos, gránulos, microgránulos, cápsulas, cápsulas que contienen microcomprimidos o formulaciones líquidas para su administración oral.
- 65 21. El compuesto o sal para su uso como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que el uso comprende administrar por vía oral una o más cápsula(s) que contienen una preparación farmacéutica que consiste esencialmente

en 60 a 240 mg de dimetilfumarato.

5 22. El compuesto o sal para su uso como en la reivindicación 21, en la que el uso comprende administrar por vía oral una o más cápsula(s) que contienen una preparación farmacéutica que consiste esencialmente en 120 mg de dimetilfumarato.

23. El compuesto o sal para su uso como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en la que el compuesto se administra en forma de una formulación de liberación sostenida o controlada.

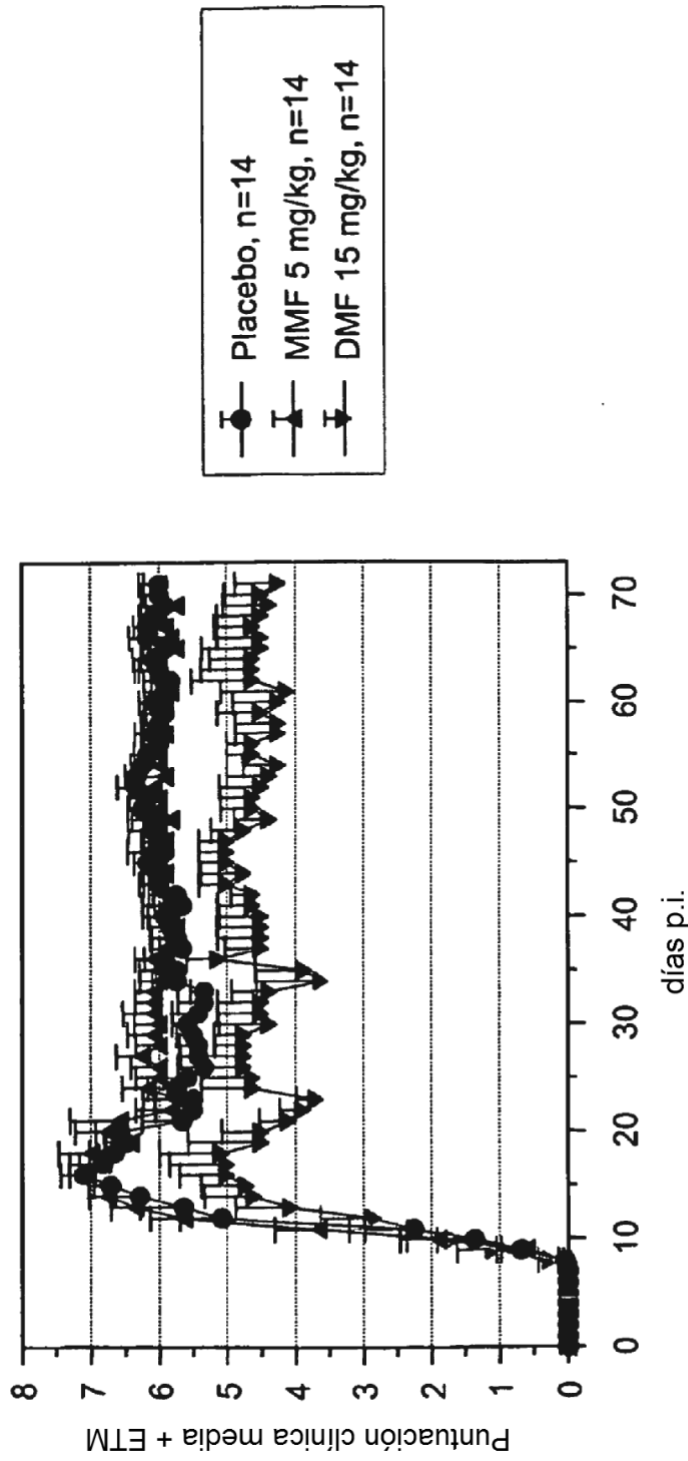


FIG. 1

FIG. 2A

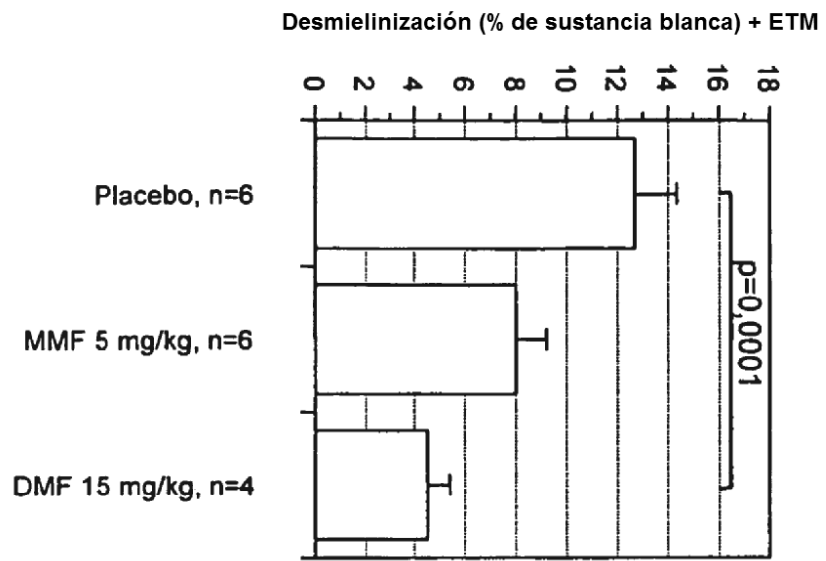


FIG. 2B

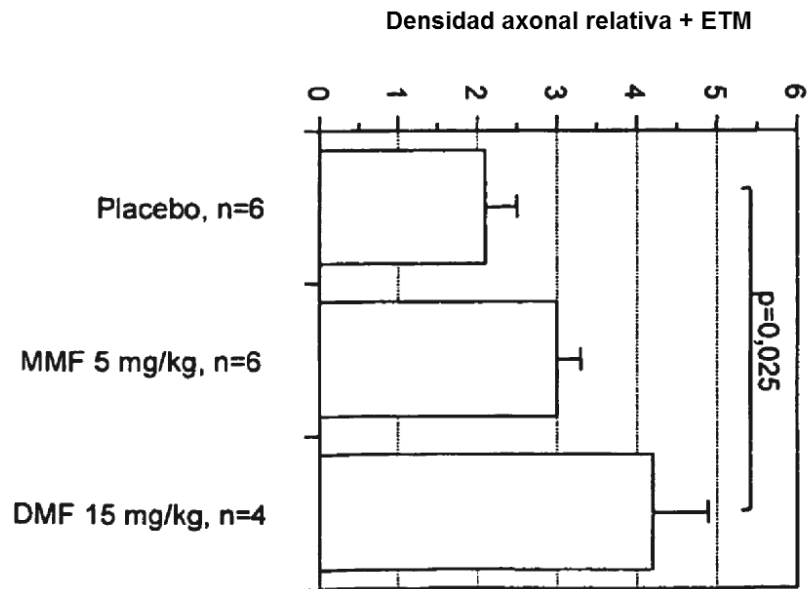


FIG. 3A

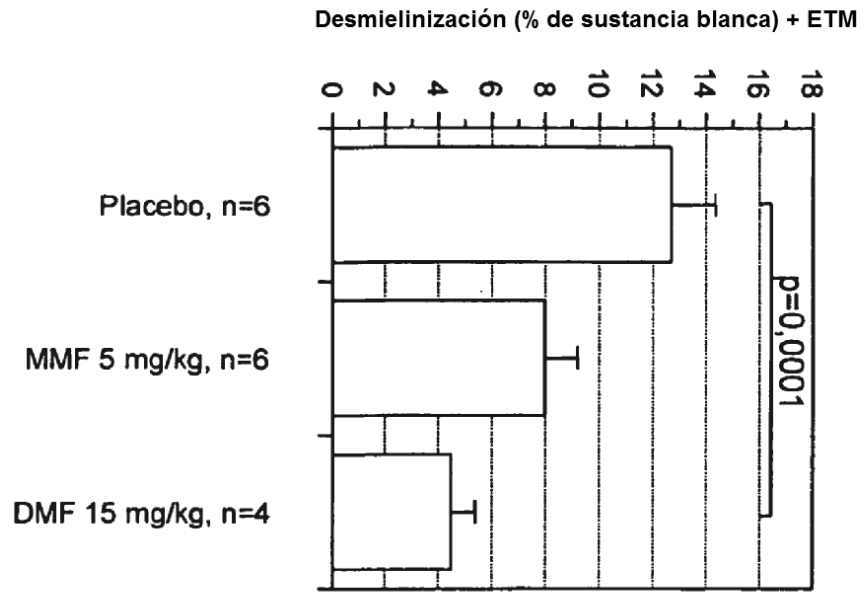


FIG. 3B

