

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 725**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/435** (2006.01)  
**C07K 14/47** (2006.01)  
**A61K 39/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 38/17** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2013 PCT/EP2013/052615**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2013 WO13117742**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2013 E 13710308 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2812351**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la esclerosis múltiple**

30 Prioridad:

**10.02.2012 PL 39807712**

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

**04.10.2018**

73 Titular/es:

**SELMAJ, KRZYSZTOF (50.0%)**  
**Ul. Malachowskiego 58**  
**90-158 Lodz, PL y**  
**SZCZEPANIK, MARIAN (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SELMAJ, KRZYSZTOF y**  
**SZCZEPANIK, MARIAN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 684 725 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

Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la esclerosis múltiple

- 5 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, en una forma diseñada para administración tópica.

10 Las proteínas de mielina son componentes de la mielina, la sustancia que forma la vaina alrededor de las fibras axiales en el sistema nervioso. La patogénesis de la EM se basa en la degradación de la mielina causada por la actividad de los linfocitos autorreactivos contra los antígenos contenidos en los péptidos de la proteína de la mielina. La descripción de patente n.º 204536 describe el uso de un único antígeno en forma de proteína básica de mielina de cobaya (GPMBP, *guinea pig myelin basic protein*) para prevenir y tratar la esclerosis múltiple.

15 Maciej Jurynczyk et al. "Immune regulation of multiple sclerosis by transdermally applied myelin peptides", Annals of Neurology, vol. 68, n.º 5, 2010, Agata Walczak et al. "Clinical and MRI Assessment of Transdermally Applied Myelin Peptides in MS Patients", Neurology, vol. 76, 2011 y el documento WO 2009/093143 describen una composición compuesta por péptidos seleccionados de un grupo que incluye: un péptido de la *proteína básica de mielina* - MBP (*myelin basic protein*), secuencia de proteína humana disponible en GeneBank: Número de Ac.: CAG46717; GI: 49456793), un péptido de *glucoproteína de oligodendrocitos de mielina* - MOG (*myelin oligodendrocytes glycoprotein*), la secuencia de proteína humana está disponible en GenBank: Número de Ac.: CAQ08215; GI: 168984894), así como un péptido de la *proteína proteolípida* - PLP (*proteolipid protein*) humana, la secuencia de proteína humana está disponible en GenBank: Número de Ac.: NP\_001122306; GI: 192449447), para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple en una forma diseñada para administración tópica.

25 Como péptido de una proteína de mielina básica, se debe entender un péptido que contiene al menos 5 aminoácidos de la región entre los aminoácidos 88 y 102 de esta proteína, que presenta preferentemente al menos un 80 % de homología con la región entre los aminoácidos 88 y 102 de la proteína básica de mielina humana, de forma particularmente preferente, éste puede ser un péptido MBP con la secuencia: H<sub>2</sub>N- VHF FKN IVT PRT PPP - COOH (Seq. ID. No. 1).

30 Como péptido derivado de proteína de mielina y oligodendrocitos, se debe entender un péptido que contiene al menos 5 aminoácidos de la región entre los aminoácidos 34 y 54 de esta proteína, que presenta preferentemente al menos un 80 % de homología con la región entre los aminoácidos 34 y 54 de la proteína básica de mielina humana, de forma particularmente preferente, éste puede ser el péptido MOG con la secuencia: H<sub>2</sub>N - MEV GWY RSP FSR VVH LYR NGK - COOH (Seq. ID. No. 2).

40 Como péptido derivado de proteína proteolípida, se debe entender un péptido que contiene al menos 5 aminoácidos de la región entre los aminoácidos 140 y 152 de esta proteína, que presenta preferentemente al menos un 80 % de homología con la región entre los aminoácidos 140 y 152 de la proteína básica de mielina humana, de forma particularmente preferente, éste puede ser un péptido PLP con la secuencia: H<sub>2</sub>N- HSL GKW LGH PDK F - COOH (Seq. ID. No. 3).

45 Sin embargo, ninguno de los documentos pertenecientes a la técnica anterior describe la posibilidad de obtener la disminución de la tasa de progresión de la esclerosis múltiple durante el año después del final del tratamiento.

50 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que consiste en: un péptido MBP con la Seq. ID No. 1, un péptido MOG con la Seq. ID No. 2, así como también un péptido PLP con la Seq. ID No. 3, para su uso en el tratamiento, por administración tópica, de esclerosis múltiple, en la que dicha administración disminuye la tasa de progresión de la enfermedad durante el año después del final del tratamiento.

Preferiblemente, una composición de acuerdo con la presente invención es útil en al menos uno de los siguientes usos:

- 55 - reducir la ARR de un paciente,
- disminuir la tasa de desarrollo de deterioro neurológico,
- disminuir el número de cambios recientemente observados medidos por resonancia magnética,
- disminuir el volumen de cambios recientemente observados medidos por resonancia magnética,
- disminuir la tasa de progresión de la enfermedad en el año después del final del tratamiento, en la que, preferentemente, la disminución en la tasa de progresión se basa en la reducción del número de metástasis o la
- 60 disminución de la progresión de la movilidad alterada.

En una realización preferible, los péptidos indicados se usan a una dosis de 1 mg cada uno a 10 mg cada uno.

65 Resulta inesperadamente que la administración tópica de la composición de acuerdo con la presente invención provoca un efecto positivo en forma de una disminución o inhibición del desarrollo de la EM, induciendo un estado de inmunotolerancia frente a los péptidos utilizados, que disminuye o elimina la actividad de linfocitos autorreactivos.

Inesperadamente, resultó que el efecto curativo deseable también se mantiene después de que la preparación ya no se administre. Inesperadamente, entre las personas que han recibido previamente la composición de acuerdo con la presente invención, más de un año después de que la terapia haya cesado, se ha observado una notable disminución en la tasa de progresión de la enfermedad, que consiste, en particular, en la reducción del número de exacerbaciones, así como en la disminución de la progresión del deterioro motor.

Los efectos anteriores se han confirmado usando ensayos clínicos realizados en un grupo de pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite.

La figura 1 muestra un gráfico que muestra el nivel de proliferación de linfocitos medido usando el índice mitótico. La figura 2 muestra un gráfico que demuestra la producción de interleucina 10. La figura 3 muestra datos que demuestran la frecuencia de aparición de las exacerbaciones de la enfermedad esclerosis múltiple. La figura 4 muestra un análisis de la tasa de progresión del deterioro neurológico en la escala EDSS.

La Tabla 1 contiene datos relacionados con los resultados del análisis de MRI del cerebro.

Ejemplo 1.

Se preparó una solución equimolar de una mezcla del péptido MBP (Seq. ID No. 1), MOG (Seq. ID No. 2) y PLP (Seq. ID No. 3) una solución acuosa de solución salina fisiológica, que se cargó en la superficie interna de un vendaje adhesivo. Para administrar la solución de péptido sobre la piel, se usaron vendas adhesivas hipoalergénicas 3M, de 3 cm x 5 cm de tamaño. La solución que contenía la mezcla peptídica se cargó en la parte absorbente de un vendaje retirado del resto, y después se presionó sobre la piel y se pegó con otro vendaje completo.

Los vendajes se aplicaron en la zona del brazo derecho. Durante las primeras 4 semanas, los vendajes se cambiaron cuatro veces (el anterior se retiró y el nuevo se aplicó en la misma zona) una vez por semana, y después mensualmente hasta el final de los 12 meses.

El estudio se realizó en un grupo de 30 pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite (EMRR, *relapsing-remitting multiple sclerosis*), basándose el diagnóstico de EM en el criterio de McDonald. Los criterios de inclusión fueron: edad de 18 a 55 años, diagnóstico definitivo de EMRR basándose en los criterios de McDonald (20), grado de disfunción en la escala EDSS de 0 a 5,5 y una o más exacerbaciones en el año anterior. Los pacientes fueron excluidos del estudio si fueron tratados con esteroides en el mes anterior, o fueron tratados en los 3 meses anteriores con interferón beta o acetato de glatiramer, o si alguna vez fueron tratados con mitoxantrona, ciclofosfamida o natalizumab. El grupo de estudio incluía 22 mujeres y 8 hombres de  $36,9 \pm 8,0$  años. La duración promedio de la EM fue de  $8,3 \pm 6,4$  años. El estudio completo y todos los procedimientos fueron aprobados por el comité de ética de la Medical University of Lodz, y todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para el estudio.

Los pacientes se dividieron (aleatorizaron) en 3 grupos:

- Dieciséis pacientes recibieron una mezcla de péptidos a una concentración de 1 mg cada uno, en forma de una administración tópica en el lado del brazo, y cubierta con un vendaje adhesivo.
- Cuatro pacientes recibieron una mezcla de péptido MBP 88-102, MOG 34-54 y PLP 140-152 a una concentración de 10 mg cada uno, en forma de una administración tópica en el lado del brazo, y cubierta con un vendaje adhesivo.

En ambos casos, los péptidos de mielina se disolvieron en solución salina fisiológica y se aplicaron por vía tópica en forma de vendaje adhesivo en la zona del brazo derecho.

- Diez pacientes recibieron un vendaje saturado con solución salina fisiológica (placebo).

En el primer mes de tratamiento, los pacientes recibieron la mezcla peptídica o placebo cada 7 días, y una vez al mes durante los 11 meses siguientes. Durante el tratamiento, los pacientes fueron sometidos a exámenes neurológicos regulares, se registraron las apariciones de las exacerbaciones, y el estado de los pacientes se evaluó de acuerdo con la escala de deterioro neurológico de Kurtzke (Escala Expandida del Estado de Discapacidad - EEED). Cada 3 meses se realizó una resonancia magnética (MRI) de la cabeza de los pacientes, en la que se evaluó el número y el volumen de los cambios en la secuencia T2, así como el número y el volumen de los cambios después de la administración de gadolinio en la secuencia T1 (Gd+).

Resonancia magnética

Los estudios de resonancia con contraste intravenoso se realizaron con un escáner 1.5 Tesla Siemens Avanto Plus. Estos se realizaron durante la visita de exploración y se repitieron cada 3 meses durante un año en cada paciente. Para las imágenes de densidad de protones e imágenes T2 se usaron secuencias de eco de espín rápido de (TR) 2200-3000 ms, tiempos de eco de (TE) 15-50/80-120 ms, duración del eco de 4-6 ms, un grosor de capa de 3 mm y

44 capas continuas. Para detectar cambios, se administró a los pacientes gadolinio por vía intravenosa a una concentración de 0,1 mmol/kg y se obtuvieron imágenes del cerebro utilizando T1 (TR600-650 ms, TE 10-20 ms) con la misma geometría de capa. La obtención de imágenes se realizó 5 minutos después de la administración de gadolinio. Cada vez los pacientes se colocaban de acuerdo con la línea que conecta la parte inferior y la parte inferior del cuerpo calloso. La recolocación se realizaba según las recomendaciones actuales. La identificación de los cambios de unión a gadolinio (Gd+), los cambios de T2 hiperintensos y los cambios de T1 hipointensos, los realizaron dos investigadores con experiencia. Se contó la cantidad total de cambios de Gd+ y la cantidad de nuevos cambios de Gd+, así como el número de nuevos cambios de T2 y T1. Los cambios de Gd+ y los nuevos cambios de T2 y T1 son marcadores de cambio inflamatorio. El volumen de los cambios de T2 es una medida del daño general al SNC durante la progresión de la enfermedad. Los cambios identificados los detectó un neurorradiólogo experimentado usando un método de segmentación semicuantitativa, y se calcularon automáticamente. El neurólogo tratante y las personas que realizaron el estudio neurológico desconocían los resultados del examen de resonancia.

Resultados que constituyen la base para la evaluación de la eficacia del tratamiento

El resultado principal sobre la evaluación de la eficacia del tratamiento consistió en evaluar el número acumulado de cambios activos, Gd+, por paciente y por exploración individual obtenida de cada examen durante el transcurso del estudio. Otros resultados utilizados en la evaluación de la eficacia del tratamiento fueron: el número acumulado de nuevos cambios de T2 durante todos los exámenes realizados durante todos los exámenes a lo largo de todo el año del estudio (en los meses 3, 6, 9 y 12), la diferencia en el volumen de cambios en las secuencias T2 y T1 entre el comienzo y el final del estudio. Los resultados clínicos se usaron como parámetros adicionales para evaluar la eficacia del tratamiento. Estos fueron, el índice anual de recaída-remisión (ARR, *annual relapse-remission*), la proporción de pacientes sin recaídas de la enfermedad durante el año del estudio, así como los cambios en la puntuación en la escala de deterioro neurológico (EEED) y la proporción de pacientes que presentaron una progresión del deterioro en la escala EEED entre el comienzo y el final del estudio.

Análisis estadístico

El análisis se realizó sobre los resultados comparativos de dos grupos, el grupo que recibió placebo frente al grupo que recibió la mezcla de péptidos, 1 mg de cada uno, o grupos que recibieron placebo frente a grupos que recibieron péptidos de mielina combinados, 1 mg y 10 mg de cada uno. El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete SPSS (versión 14.0). La distribución normal de los resultados se evaluó usando la prueba de Kolmogorov-Smirnovs. Los resultados de resonancia se analizaron usando la prueba U de Mann-Whitney. El nivel de significación estadística fue de 0,05.

Resultados

Datos demográficos

De los 30 pacientes que participaron en el estudio, 10 se asignaron al azar al grupo que recibía placebo, 16 al grupo que recibía la mezcla peptídica de mielina a una concentración de 1 mg cada uno y 4 al que recibía la mezcla peptídica a una concentración de 10 mg cada uno.

Seguridad y Tolerancia

El efecto secundario más común fue una reacción cutánea local en el sitio de administración del vendaje adhesivo tópico. En el 20 % (4/20) de los pacientes que recibieron los péptidos de mielina tópicos, se produjo enrojecimiento y picor moderados. No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a la aparición de efectos secundarios tales como infecciones de las vías respiratorias altas (n = 2) o lagrimeo (n = 1). No se presentaron casos de efectos secundarios adversos graves. Los exámenes de laboratorio de sangre y orina realizados a lo largo del estudio no mostraron desviaciones significativas.

Resultados de resonancia magnética

Estos resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Comparación de resultados usando MRI

Parámetros de MRI	P placebo	1 mg	10 mg	p*
cnGd+ por paciente por portaobjetos (+/- DE)	0,0255 (0,01)	0,0085 (0,01)	0,0341 (0,03)	0,015
Volumen promedio de cnGd(+) (+/- DE) por paciente [mm <sup>3</sup> ]	13,38 (53,59)	8,4 (16,2)	23,98 (53,59)	0,7
Número acumulado de nuevos cambios en la secuencia T2 por paciente (+/- DE)	2,4 (0,9)	0,75 (0,25)	1,25 (0,27)	0,09

Parámetros de MRI	P placebo	1 mg	10 mg	p*
Cambio del volumen de cambios en la secuencia T2 por paciente [mm <sup>3</sup> ]	1925,72 (3142,6)	-845,4 (3734,4)	1265,1 (2055,2)	0,01
Cambio del volumen de cambios en la secuencia T1 por paciente [mm <sup>3</sup> ]	1237,5 (1869,4)	-220,4 (936,0)	-63,2 (1544,8)	0,01

cnGd+ = número acumulado de cambios de Gd+ (+/- DE) = desviación estándar  
 Todos los análisis se realizaron con la prueba U de Mann-Whitney  
 \* el valor de p para una comparación entre el grupo de 1 mg y el placebo  
 El tratamiento a través de la administración tópica de la mezcla peptídica de mielina, a una concentración de 1 mg cada uno, causó una reducción en la aparición de cambios de Gd+ en un 66,5 % por paciente por escaneo en relación con el grupo que recibió placebo (0,0085 frente a 0,0255). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p = 0,015). Por lo tanto, el resultado principal a utilizar para evaluar la eficacia del tratamiento alcanzó la significación estadística (Tabla 1). El efecto ventajoso del tratamiento a través del uso tópico de péptidos también se confirmó usando los resultados restantes de la formación de imágenes de resonancia. El volumen de Gd+ en los grupos tratados con péptidos de mielina fue menor que el del grupo que recibió placebo (8,4 mm<sup>3</sup> frente a 13,38 mm<sup>3</sup>, P = 0,07). El número de nuevos cambios de T2 en los grupos tratados con péptidos de mielina fue 3 veces menor que el del grupo que recibió placebo (0,75 frente a 2,4, p = 0,09). El volumen de cambios en la secuencia T2 después de 12 meses de tratamiento disminuyó en comparación con el inicio del tratamiento en el grupo tratado con péptidos de mielina en un 19,7 % (3450,4 frente a 4295,8 mm<sup>3</sup>) mientras que en el grupo que recibió placebo, el volumen de cambios de T2 aumentó en un 25,4 % (7580,5 frente a 9506,2 mm<sup>3</sup>, p = 0,01). Asimismo, el volumen de cambios en la secuencia T1 en el grupo tratado con péptidos de mielina se redujo en un 14,1 % en relación con el inicio del estudio, mientras que en el grupo que recibió placebo el volumen de cambios de T1 aumentó en un 61,2 %, (p = 0,01).

Resultados clínicos

5 En el grupo de pacientes tratados con una mezcla de péptidos de mielina a una concentración de 1 mg cada uno, el índice ARR fue de 0,43 (7/16), mientras que en el grupo que recibió placebo fue de 1,4 (14/10, p = 0,007). La ARR en los grupos combinados tratados con la mezcla de péptidos de mielina a una concentración de 1 mg y 10 mg cada uno, la ARR fue de 0,4. La proporción de pacientes sin recaídas durante el año del estudio fue significativamente mayor en el grupo tratado con péptidos de mielina, 62 % (10/16) que en el grupo que recibió placebo 10 % (1/10; p = 0,0498). Durante el periodo de tratamiento de un año en el grupo tratado con péptidos de mielina, el 81 % (13/16) de los pacientes no mostró progresión del deterioro, mientras que en el grupo que recibió placebo solo el 30 % (3/10) de los pacientes permaneció sin progresión del deterioro (p = 0,08). En los grupos combinados tratados con una mezcla de péptidos de mielina a una concentración de 1 mg cada uno y 10 mg cada uno, el 20 % de los pacientes empeoraron en la escala EEED (4/20) mientras que en el grupo que recibió placebo el 70 % de los pacientes empeoró (7/10) (p = 0,16).

15 Conclusiones:

20 Los resultados del ensayo clínico mostraron que el uso de la mezcla de los péptidos MBP, MOG y PLP, conduce a la inducción de un estado de tolerancia inmunológica medido por una disminución de la proliferación de linfocitos aislada de pacientes tratados en relación con estos péptidos (figura 1), así como a la producción aumentada de interleucina 10 (figura 2). Además, se ha observado la aparición de una nueva población de células exclusiva, probablemente células dendríticas tolerogénicas en los ganglios linfáticos de pacientes tratados con péptidos de mielina.

25 Los pacientes tratados con péptidos de mielina a una concentración de 1 mg durante el tratamiento de un año tuvieron una frecuencia de recaída un 65 % más baja (figura 3). Durante el periodo de tratamiento anual, el porcentaje de pacientes sin recaída en el grupo tratado con 1 mg fue del 62 %, del 75 % en el grupo tratado con 10 mg, y del 10 % en el grupo que recibió placebo. En cuanto a la tasa de progresión del deterioro neurológico, medido en la escala EEED, se determinó que en los pacientes tratados con la mezcla de péptidos a una concentración de 1 mg, la disminución en la tasa de progresión del deterioro, los cambios en la puntuación de EDSS promedio fueron +0,08, en relación con el aumento de la puntuación de EEED en el grupo que recibió placebo 0,75 (figura 4). En el grupo de pacientes tratados con el péptido a una concentración de 1 mg, el porcentaje de pacientes sin progresión fue del 81 %, en el grupo tratado con 10 mg del 75 %, y en el grupo que recibió placebo del 30 %.

35 En cuanto a los análisis de la exploración por resonancia magnética cerebral (MRI), se determinó que los pacientes tratados con la mezcla de péptidos MBP, MOG y PLP, a una concentración de 1 mg durante el periodo de un año, tuvieron cambios activos significativamente menores, medidos por unión a gadolinio (Gd+). El número promedio acumulado de cambios de Gd(+) en los grupos tratados por paciente y por portaobjetos fue de 0,0085, mientras que en el grupo que recibió placebo fue de 0,0255. En los pacientes tratados con el péptido a una concentración de 1 mg también hubo una disminución en el número de nuevos cambios en la secuencia T2 en relación con el grupo que recibió placebo, así como en el volumen de cambios en la secuencia T2 y en el volumen de cambios en la secuencia T1 (Tabla 1).

Los resultados del estudio con la administración tópica de tres péptidos de mielina, MBP, MOG y PLP, mostraron inesperadamente un efecto reductor significativo sobre la actividad de la enfermedad medida por los parámetros de resonancia en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite. La dosis de péptido utilizada a una concentración de 1 mg de cada uno, fue más eficaz. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra (n = 4) del grupo tratado con la dosis más alta, 10 mg de cada péptido, hace imposible establecer una comparación directa de ambas dosis. Por este motivo, el análisis de eficacia realizado comparó principalmente el grupo tratado con una concentración de 1 mg de cada péptido frente al grupo que recibió placebo o los grupos combinados tratados con ambas dosis de mezcla peptídica en comparación con el grupo que recibió placebo. La actividad disminuida de la enfermedad en el análisis de resonancia se relacionó principalmente con una disminución en el número de cambios activos de unión a gadolinio, Gd+, en el grupo tratado con la mezcla peptídica a una concentración de 1 mg cada uno en relación con el grupo que recibió placebo (p = 0,015), así como un crecimiento negativo en el volumen de cambios en la secuencia T2 (p = 0,01) y T1 (p = 0,01) entre el inicio y el final del estudio en el grupo tratado con la mezcla peptídica a una concentración de 1 mg. En el grupo que recibió placebo, de acuerdo con los datos relacionados con el curso natural de la esclerosis múltiple, se observó un aumento en el volumen de cambios en ambas secuencias. Los parámetros de resonancia restantes también mostraron una fuerte tendencia a la ventaja de tratarse con una mezcla de péptidos de mielina. Un fuerte efecto de reducir el número de cambios de Gd+ indica que la terapia tópica con péptidos de mielina induce un aumento en la impermeabilidad de la barrera hematoencefálica y una disminución en la generación de nuevos sitios de inflamación en el cerebro. El crecimiento negativo del volumen de cambios en la secuencia T1 sugiere que la terapia tópica con péptidos de mielina también disminuye la generación de cambios patológicos fijados en los cerebros de los pacientes. El efecto de la terapia peptídica fue marcadamente evidente después de 6 meses de tratamiento, lo que se demostró por la disminución del número de cambios acumulados de Gd+ después de este periodo.

Debido a la corta duración del estudio, un año, debe destacarse que los pacientes tratados por vía tópica con una mezcla de péptidos de mielina, tenían un índice de recaída anual significativamente más bajo que el del grupo que recibió placebo. Asimismo, el número de pacientes sin recaídas durante el periodo de tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con péptidos de mielina en relación con el que recibió placebo. Este estudio incluyó pacientes con alta actividad de la enfermedad, en el periodo anterior al estudio, el índice de recaída anual fue de 1,1 en el grupo tratado con la mezcla peptídica a una concentración de 1 mg cada uno, y 1,2 en el grupo que recibió placebo. Durante el estudio, el índice de recaída anual en el grupo que recibió placebo permaneció alto, 1,4, mientras que en el grupo tratado con péptidos de mielina a una concentración de 1 mg, disminuyó en un 69,3 %, y en los grupos combinados de ambas concentraciones peptídicas, 1 mg y 10 mg, en un 71,5 % en relación con el grupo que recibió placebo. Además, en ambos grupos tratados con la mezcla de péptidos de mielina, un número significativamente mayor de pacientes no mostró progresión en cuanto a deterioro.

Ambas dosis de péptidos de mielina usados mostraron un excelente perfil de seguridad. No se observaron efectos secundarios graves. Solo se produjo una pequeña reacción cutánea local en algunos pacientes tratados con péptidos tópicos. Estos síntomas no requerían tratamiento y eran autolimitantes. Los análisis de laboratorio realizados demostraron que no hubo desviaciones en cuanto a los datos hematológicos y bioquímicos de la sangre.

Se demostró que el uso de parches dérmicos con péptidos de mielina conduce a la formación de una inmunotolerancia a estos péptidos. Al mismo tiempo, se demostró que los péptidos de mielina usados por vía tópica, inducían y activaban las células dendríticas de Langerhans en el sitio de uso, y que también inducían la formación de una población exclusiva de células dendríticas granulares en los ganglios linfáticos locales. En la porción periférica del sistema inmunológico, el uso de péptidos de mielina tópicos conduce a un mayor número de células reguladoras Tr1 que producen interleucina 10, a la disminución de la proliferación en respuesta a los péptidos utilizados y a una disminución en la síntesis de interferón gamma y TGF-beta. La resonancia y los resultados clínicos mostrados demuestran la eficacia inesperada de la dosis tópica de la mezcla peptídica de mielina en la terapia de la esclerosis múltiple recurrente-remite. Esto es particularmente significativo a la luz de estudios anteriores sobre la terapia específica de antígeno de la esclerosis múltiple, en la que hubo una disonancia entre los resultados relacionados con la posibilidad de inducir inmunotolerancia y la falta de efectos clínicos y de resonancia.

En definitiva, la eficacia clínica y el excelente perfil de seguridad documentado en este estudio usando la administración tópica de tres péptidos de mielina: MBP, MOG y PLP, permite afirmar que este es un método muy prometedor en cuanto a la terapia con recaída-remisión, así como otras formas de esclerosis múltiple. En particular, este tipo de terapia específica de antígeno ofrece una intervención inmunológica muy precisa que elimina los mecanismos autoinmunitarios contra los péptidos de mielina, al tiempo que mantiene las otras funcionalidades del sistema inmunitario responsables de la protección inmunitaria del organismo.

La composición farmacéutica utilizada para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) se administra por vía tópica, en forma de un parche (vendaje adhesivo). Aunque la dosis de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede diferir dependiendo de la patología, es importante seleccionar las dosis apropiadas. Por ejemplo, puede usarse una cantidad en el intervalo de 1 a 10 mg/paciente administrada desde el momento en que aparecen los signos clínicos hasta su remisión, junto con otro tratamiento complementario durante el periodo de remisión. Sin embargo, la composición farmacéutica para el tratamiento de la esclerosis múltiple de acuerdo con la presente invención no está limitada a dichas dosis.

Ejemplo 2. Efectos mínimos del tratamiento con una mezcla de tres péptidos de mielina en pacientes con la forma recurrente-remitente de esclerosis múltiple.

5 Todos los pacientes que completaron el periodo de un año de ensayo clínico oculto, se controlaron después regularmente durante el año siguiente sin ocultación. Utilizando evaluación EEED, un neurólogo realizó un examen neurológico a los pacientes a intervalos de 3 meses. Durante el periodo después del final del estudio oculto, se registraron todas las exacerbaciones de la enfermedad que cumplieran los criterios de una recaída.

10 A. La actividad de recaída durante la observación sin ocultación después del estudio oculto.

10 Se agrupó a 16 pacientes, que durante el estudio recibieron por vía tópica una mezcla de 1 mg de cada uno de los péptidos de mielina. Durante el periodo de un año después del estudio, se produjeron 3 recaídas, 3/16. Por lo tanto, para este grupo, la ARR fue de 0,187. Todas las recaídas fueron de intensidad moderada y se trataron con metilprednisolona intravenosa.

15 Entre los 10 pacientes, que recibieron el placebo durante el estudio oculto, durante el año después del final del estudio, hubo tres exacerbaciones que cumplieron los criterios de recaída, 3/10. Por lo tanto, la ARR en el grupo que recibió placebo fue de 0,3.

20 En el grupo de 4 pacientes, que recibieron por vía tópica la mezcla de 10 mg de péptido en el estudio oculto, hubo una recaída, 1/4, y por lo tanto, en este grupo, la ARR fue de 0,25.

25 En comparación con los índices anuales de recaída durante la observación de un año sin ocultación después del estudio oculto, resultó que el grupo tratado con la mezcla de péptidos de mielina a una dosis de 1 mg, la ARR fue significativamente menor que en el grupo de pacientes que recibió el placebo durante la fase oculta. En el grupo de pacientes tratados en la fase oculta con la mezcla de péptidos a una dosis de 10 mg, la ARR durante la observación sin ocultación después del final del tratamiento fue solo ligeramente menor que en los pacientes que recibieron el placebo. Sin embargo, este grupo era muy pequeño, solo 4 pacientes, y la ARR anual aumentó significativamente por la única recaída que se produjo en este grupo.

30 B. Progresión del deterioro durante el periodo de observación sin ocultación después de la finalización del estudio oculto.

35 En el grupo de 16 pacientes, que durante el estudio oculto recibió, por vía tópica, la mezcla peptídica de mielina de 1 mg, durante el periodo de un año después del final del estudio, usando la escala EEED, hubo un empeoramiento del deterioro en 2 pacientes en un periodo de 3 meses, 2/16. En ambos casos, la puntuación de EEED aumentó en 0,5 puntos. Por lo tanto, en todo el grupo de 16 pacientes, los pacientes tratados durante la fase oculta con una mezcla de péptidos a una dosis de 1 mg, el aumento promedio en la puntuación de EEED en el año después del estudio, fue de 0,0625.

40 Se agrupó a 10 pacientes, que recibieron el placebo durante la fase oculta, en el año después del final del estudio, en 3 pacientes hubo un empeoramiento del deterioro confirmado durante un periodo de 3 meses según lo determinado en la escala EEED, 3/10. Los aumentos en la puntuación de EEED individual fueron de, +0,5 pts., +1,0 pts. y +1.0 pts. Por lo tanto, en todo el grupo de 10 pacientes que recibió el placebo durante la fase oculta, el aumento promedio de EEED fue de 0,25.

50 En el grupo de 4 pacientes, que recibió la mezcla peptídica de 10 mg por vía tópica, durante el año después del final del estudio, hubo un solo empeoramiento de 1,5 puntos confirmado por la puntuación de EEED. Por lo tanto, el aumento promedio de la puntuación de EEED en este grupo fue de 0,375.

55 Comparando la progresión del deterioro medido por la escala EEED durante el periodo de la observación sin ocultación de un año, resultó que en el grupo tratado con una mezcla de péptidos de mielina a una dosis de 1 mg, el número de pacientes con una la progresión fija del deterioro, así como el aumento promedio de la puntuación de EEED, fueron significativamente menores que en el grupo de pacientes que recibió el placebo en la fase oculta. En el grupo de pacientes tratados en la fase oculta con una mezcla de péptidos a una dosis de 10 mg, el número de pacientes con un empeoramiento permanente, así como el aumento promedio de la puntuación de EEED durante la observación sin ocultación después del final del estudio, fue comparable al de los pacientes que recibieron previamente el placebo. Sin embargo, este grupo era muy pequeño, solo de 4 pacientes, y la progresión de deterioro anual se ponderó en gran medida por el único paciente con recaída.

60 Para resumir los resultados de los resultados del tratamiento retrasado observados durante el año después del final de la administración de la preparación, debe indicarse que en los pacientes que recibieron la preparación de acuerdo con la presente invención, se observó inesperadamente una disminución en la tasa de progresión de la enfermedad durante el año después del final del tratamiento. Los signos observados de este efecto son, un número reducido de recaídas, así como una disminución de la progresión del deterioro motor.

65

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Selmaj, Krzysztof Szczepanik, Marian  
 <120> Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la esclerosis múltiple.  
 5 <130> PZ/1476/RW/PCT  
 <150> PL398077  
 <151> 02-10-2012  
 <160> 3  
 <170> PatentIn versión 3.5  
 10 <210> 1  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 15 <223> Péptido MBP  
 <400> 1  
  
                   Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro  
                   1                                  5                                  10                                  15  
  
 20 <210> 2  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 25 <223> Péptido MOG  
 <400> 2  
  
                   Met Glu Val Gly Trp Tyr Arg Ser Pro Phe Ser Arg Val Val His Leu  
                   1                                  5                                  10                                  15  
                   Tyr Arg Asn Gly Lys  
                                                           20  
  
 30 <210> 3  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 35 <223> Péptido PLP  
 <400> 3  
  
                   His Ser Leu Gly Lys Trp Leu Gly His Pro Asp Lys Phe  
                   1                                  5                                  10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica que consiste en: un péptido MBP con la Seq. ID No. 1, un péptido MOG con la Seq. ID No. 2, así como también un péptido PLP con la Seq. ID No. 3, para su uso en el tratamiento, por administración tópica, de esclerosis múltiple, en la que dicha administración disminuye la tasa de progresión de la enfermedad durante el año después del final del tratamiento.
- 10 2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha administración disminuye la tasa de recaída anual (ARR) en los pacientes.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha administración disminuye la tasa de desarrollo de deterioro neurológico.
- 15 4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha administración disminuye el número de nuevos cambios observados en pacientes según se mide por resonancia magnética.
5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha administración disminuye el volumen de nuevos cambios observados en pacientes según se mide por resonancia magnética.
- 20 6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la disminución en la tasa de progresión de la enfermedad se basa en la reducción del número de recaídas.
7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la disminución en la tasa de progresión de la enfermedad se basa en una disminución de la progresión del deterioro motor.