

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 072**

51 Int. Cl.:

A61K 38/22 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

A61P 21/02 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61K 38/35 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2011 PCT/US2011/035831**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO11143152**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2011 E 11781106 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2568999**

54 Título: **ACTH para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica**

30 Prioridad:

11.05.2010 US 333661 P

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

30.10.2018

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT ARD IP LIMITED (100.0%)
College Business & Technology Park Cruiserath
Blanchardstown, IE**

72 Inventor/es:

SOMERA-MOLINA, KATHLEEN C.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 688 072 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

ACTH para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica

5 Antecedentes de la invención

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa fatal que se caracteriza por una pérdida progresiva de neuronas motoras en la médula espinal, bulbo raquídeo y/o corteza motora. Aproximadamente un 5-10 % de los pacientes de ELA presentan rasgos familiares; en más del 90 % de los pacientes, la enfermedad es esporádica y no presenta rasgos familiares. La enfermedad es fatal en aproximadamente los tres años del diagnóstico y la mortalidad se debe en general a la atrofia de los músculos necesarios para la respiración incluyendo el diafragma.

Sumario de la invención

Se describe en el presente documento métodos de tratamiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) que comprende la administración de una composición y/o preparación de hormona adrenocorticotropa (ACTH), o compuesto tipo ACTH a un individuo que lo necesite. En algunos casos, la ELA se asocia con la mala regulación de la actividad adrenal y/o la secreción anormal de ACTH. En algunos casos, los niveles normales de ACTH protegen contra la pérdida de coordinación motora y evita la degeneración de los axones mielinizados. En algunos casos, la secreción de niveles fisiológicos de ACTH anormales se asocia con la pérdida de neuronas motoras y/o función motora y/o fuerza muscular con la posterior manifestación de síntomas de ELA. En consecuencia, la administración de una composición y/o preparación de hormona adrecorticotropa (ACTH) o compuesto tipo ACTH, a un individuo que lo necesite, como se describe en el presente documento, proporciona neuroprotección, o en algunos casos, un efecto neurotrófico, aliviando de esta manera los síntomas de ELA. Además, la administración de una composición y/o preparación de hormona adrecorticotropa (ACTH), o compuesto tipo ACTH a un individuo que lo necesite, tiene un efecto antiinflamatorio (por ejemplo, la reducción de la liberación de citocinas neuro inflamatorias), aliviando de esta manera los síntomas de ELA.

En consecuencia, los métodos de tratamiento de la ELA que se describen en el presente documento pueden comprender la administración de un péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), o un fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, a un individuo que lo necesite (por ejemplo, un individuo que padezca, sea sospechoso de tener o esté predispuesto a la ELA) en dosis y/o regímenes de dosificación que permita el mantenimiento o la restauración de los efectos beneficiosos del ACTH, mientras que se reducen o revierten cualquiera de los efectos perjudiciales causados por niveles fisiológicos anormales de ACTH. Los métodos de tratamiento de ELA que se describen en el presente documento pueden comprender la administración de hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo que lo necesite (por ejemplo, un individuo que padezca sea sospechoso de tener o esté predispuesto a la ELA) en dosis y/o regímenes de dosificación de manera que los niveles fisiológicos de ACTH en el individuo se mantengan, o sean parcial o sustancialmente normales. Los métodos de tratamiento de ELA descritos en el presente documento pueden mejorar las amplitudes del potencial de acción muscular y/o las valoraciones en ensayos de valoración funcional tal como el ensayo de la Escala de Valoración Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica-revisada (EVFELAR).

Los métodos de tratamiento de la ELA descritos en el presente documento pueden comprender la administración de hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo que lo necesite (por ejemplo, un individuo que padezca sea sospechoso de tener o esté predispuesto a la ELA) en regímenes de dosificación que no son continuos tales como, por ejemplo, regímenes de dosificación pulsados.

Se detallan en el presente documento métodos de tratamiento de un individuo diagnosticado, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA que comprende la administración de un péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), o un fragmento, análogo, complejo o agregado de la misma, o cualquier combinación de los mismos, a un individuo que lo necesite, en los que un péptido de la ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, se administra como una primera dosis y una o más dosis posteriores.

En la presente invención, se proporciona un péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) (el péptido ACTH₁₋₃₉) para su uso en el retraso de la progresión de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es un individuo sospechoso de tener, o predispuesto a la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), en el que el péptido de la ACTH se va a administrar como una primera dosis y una o más dosis posteriores.

En algunas realizaciones de la presente invención, la ELA es una ELA esporádica. En algunas realizaciones, la ELA es una ELA de tipo familiar.

En algunas realizaciones, el péptido de la ACTH se va a administrar en la ELA en estado temprano al aparecer la debilidad muscular en las extremidades y/o dificultades para hablar y voz nasal.

En algunas realizaciones, el péptido de la ACTH se va a administrar al detectar una mutación en el gen SOD1.

En algunas realizaciones, la ELA se asocia con una disfunción adrenal.

5 En algunas realizaciones, la primera dosis del péptido de la ACTH comprende una dosis entre aproximadamente 10 UI y aproximadamente 150 UI, y la una o más dosis posteriores del péptido de la ACTH se administran aproximadamente cada día, aproximadamente cada 2 días, aproximadamente cada 5 días, aproximadamente cada semana, aproximadamente cada dos semanas, aproximadamente cada tres semanas, aproximadamente cada mes, aproximadamente cada dos meses, o cualquier combinación de las mismas.

10 En algunas realizaciones, la primera dosis del péptido de la ACTH comprende una dosis entre aproximadamente 10 UI y aproximadamente 100 UI, y la una o más dosis posteriores del péptido de la ACTH se administran aproximadamente cada día, aproximadamente cada 2 días, aproximadamente cada 5 días, aproximadamente cada semana, aproximadamente cada dos semanas, aproximadamente cada tres semanas, aproximadamente cada mes, aproximadamente cada dos meses, o cualquier combinación de las mismas.

15 En algunas realizaciones, la primera dosis del péptido de la ACTH comprende una dosis entre aproximadamente 10 UI y aproximadamente 150 UI, y la una o más dosis posteriores del péptido de la ACTH son las mismas que la cantidad de la primera dosis.

20 En algunas realizaciones, la primera dosis del péptido de la ACTH comprende una dosis entre aproximadamente 10 UI y aproximadamente 150 UI, y la una o más dosis posteriores del péptido de la ACTH están entre aproximadamente un 20 %- 80 % de la primera dosis.

25 En algunas realizaciones, la primera dosis del péptido de la ACTH comprende una primera dosis entre aproximadamente 10 UI y aproximadamente 150 UI, y la una o más dosis posteriores del péptido de la ACTH están entre aproximadamente el 20 %-60 % de la primera dosis.

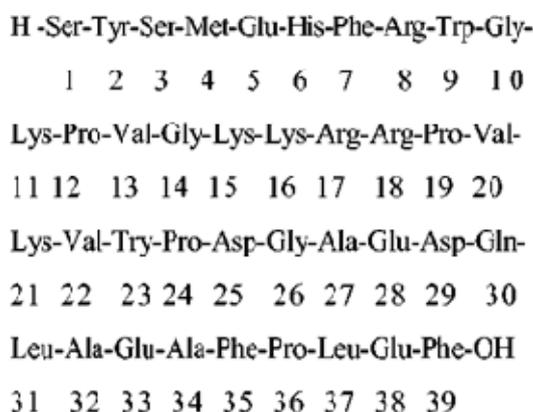
30 En algunas realizaciones, la primera dosis del péptido de la ACTH comprende una primera dosis de entre aproximadamente 10 UI y aproximadamente 150 UI, y la una o más dosis posteriores del péptido de ACTH están entre aproximadamente 10 UI y 80 UI.

35 En algunas realizaciones, las dosis del péptido de la ACTH se van a administrar cada 2 días. En algunas realizaciones, las dosis del péptido de la ACTH se van a administrar cada 3 días. En algunas realizaciones, las dosis del péptido de la ACTH se van a administrar cada 4 días. En algunas realizaciones, las dosis del péptido de la ACTH se van a administrar cada 5 días. En algunas realizaciones, las dosis del péptido de la ACTH se van a administrar cada 6 días. En algunas realizaciones, las dosis del péptido de la ACTH se van a administrar cada 7 días.

40 El péptido de la ACTH se va a administrar a un individuo que lo necesite en una cantidad suficiente para proporcionar niveles de secreción de cortisol en el plasma entre aproximadamente 1,1 a aproximadamente 4 veces los niveles de secreción de cortisol en el plasma de un individuo normal a aproximadamente las 8 am.

45 El péptido de la ACTH se puede administrar a un individuo que lo necesite en una cantidad suficiente para proporcionar niveles de secreción de cortisol en el plasma entre aproximadamente 1,1 a aproximadamente 4 veces los niveles de secreción de cortisol en el plasma a aproximadamente las 8 am del individuo antes de la administración del péptido de la ACTH.

En realizaciones de la invención, el péptido de la ACTH es el péptido ACTH₁₋₃₉ que tiene la fórmula:



50 En una de las realizaciones descritas en el presente documento, el péptido de la ACTH se administra como una preparación de ACTH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una preparación de ACTH comprende un péptido de la ACTH y cualquier otra proteína y/u otras sustancias que están presentes en un extracto homogeneizado de

pituitaria obtenida de una fuente animal apropiada (por ejemplo, un extracto de pituitaria porcina).

El péptido de la ACTH se puede administrar como un profármaco. En algunas realizaciones, el péptido de la ACTH para el uso detallado anteriormente es para la administración como una formulación de liberación modificada. En algunas realizaciones, el péptido de la ACTH para su uso como se ha detallado anteriormente es por la administración de una formulación de liberación inmediata.

En algunas realizaciones, el péptido de la ACTH para el uso detallado anteriormente es para su administración intramuscular. En algunas realizaciones, el péptido de la ACTH para el uso detallado anteriormente es para su administración subcutánea. En algunas realizaciones, el péptido de la ACTH para el uso detallado anteriormente es para su administración oral.

En algunas realizaciones, el péptido de la ACTH para su uso como se ha detallado anteriormente es para su administración intravenosa. En algunas realizaciones, el péptido de la ACTH para su uso como se ha detallado anteriormente es para su administración intratecal.

En algunas realizaciones, el péptido de la ACTH es un péptido de la ACTH porcino.

En algunas realizaciones, el péptido de la ACTH es un péptido de la ACTH humana. En algunas realizaciones, el péptido de la ACTH es un péptido de la ACTH recombinante.

En algunas realizaciones, el péptido de la ACTH para el uso detallado anteriormente para su administración en combinación con un segundo agente terapéutico que trate los síntomas y/o modifique el estado de la enfermedad. En algunas de dichas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de entre riluzol, ceftriaxona, metilcobalamina, Aeolus 10150, edaravona, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento insulínico (IGF), Atorvastatin, carbonato de litio, Avanier 07-ACR-123 (Zenvia®), SB-509, Talampanel, Talidomida, Arimoclomol. Olanzapina, KNS-760704, memantina, tamoxifeno, ONO-2506P0, MCI-186, pioglitazona, ALS-357, monohidrato de creatina, TCH346, toxina botulínica tipo B, ácido tauroursodesoxicólico, Dronabinol, coenzima Q10, YAM80, Olesoxima, escitalopram (Lexapro®), fenilbutirato sódico, ISIS 333611, factor estimulante de granulocitos, factor de crecimiento neuronal (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofina 3 (NT3), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), dihidrocloruro monohidrato de premipexol R(+), valproato sódico, AVP-923, sNN0029, globulina antitímocitos, ciclosporina, corticosteroides, modafinil, o anti-CD40L, en el que el segundo agente terapéutico se va a administrar secuencial o simultáneamente.

Como se describe en la sección de Ejemplos, incluyendo las Tablas 1-2, y las figuras 2-6, los métodos descritos anteriormente retrasan la progresión de la ELA mejorando de esta manera la tasa de supervivencia de los individuos diagnosticados de, sospechosos de tener, o predispuestos a la ELA. En algunas realizaciones, los métodos descritos anteriormente reducen la degeneración de las neuronas motoras asociadas con la ELA. Los métodos y usos descritos anteriormente pueden aumentar la fuerza muscular en individuos diagnosticados de, sospechosos de tener, o predispuestos a la ELA. Los métodos y usos descritos anteriormente pueden reducir o inhibir la liberación de citocinas proinflamatorias asociada con la ELA. Los métodos y usos descritos anteriormente pueden aumentar la concentración del VEGF en el líquido cefalorraquídeo. Los métodos y uso descritos anteriormente pueden reducir la concentración de agregados SOD1 mutantes en el líquido cefalorraquídeo y/o neuronas motoras. Los métodos y usos descritos anteriormente pueden retrasar la aparición y/o gravedad de temblores en individuos diagnosticados de, sospechosos de tener, o predispuestos a la ELA. Los métodos y usos descritos anteriormente pueden retrasar la progresión de temblores a parálisis y/o la difusión de la parálisis en individuos diagnosticados de, sospechosos de tener, o predispuestos a la ELA.

Se proporcionan en el presente documento, en algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un péptido de la ACTH para su uso en el retraso de la progresión de la ELA y/o síntomas de la misma.

Breve descripción de los dibujos

Las nuevas características de la invención se exponen en particular en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá un mejor entendimiento de las características y ventajas de la presente invención en referencia a la siguiente descripción detallada que expone las realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos, en los que:

La **Figura 1** ilustra una posible progresión de la degeneración de la neurona motora en la ELA. (A) Durante la fase temprana se observa la pérdida de transportadores de glutamato en los astrocitos y se producen citocinas proinflamatorias. En algún caso, dichos eventos dan lugar a la retracción del axón de la neurona motora de las conexiones musculares. (B) durante la fase sintomática la pérdida adicional de transportadores de glutamato da lugar a la acumulación de neurotransmisores de glutamato. Las células de la glía siguen produciendo citocinas proinflamatorias y óxido nítrico, un modulador del estrés oxidativo. Según los axones continúan retrayéndose, el músculo pierde la fuente de energía, nutrición y estimulación. (C) La excitotoxicidad y neuroinflamación contribuye a la lesión de la neurona motora induciendo la liberación del citocromo C mitocondrial, una señal que inicia la

muerte celular programada. Durante la ELA en estado final, las neuronas motoras mueren y el músculo se reduce y se deteriora.

La **Figura 2** ilustra el efecto de las inyecciones intramusculares o subcutáneas del gel ACTHAR® sobre la aparición de temblores en ratones G93A SOD1.

5 La **Figura 3** ilustra el efecto de inyecciones intramusculares o subcutáneas del gel ACTHAR® sobre las proporciones de parálisis en ratones G39A SOD1.

La **Figura 4** ilustra el efecto de inyecciones intramusculares o subcutáneas del gel ACTHAR® sobre las proporciones de supervivencia en ratones G39A SOD1.

10 La **Figura 5** ilustra la medición de SOD1 normalizado por la actividad de GAPDH de ratones G93A SOD1 tratados con inyecciones intramusculares o subcutáneas de gel ACTHAR®.

La **Figura 6** ilustra la tinción de secciones del asta anterior del segmento lumbar para el SOD1, donde los segmentos se tomaron de ratones G93A SOD1 tratados con inyecciones intramusculares o subcutáneas de gel ACTHAR®.

15 Descripción detallada de la invención

La ELA es una enfermedad de las neuronas motoras. Los músculos esqueléticos se inervan por un grupo de neuronas (neuronas motoras inferiores) localizadas en las astas ventrales de la médula espinal que proyectan las raíces ventrales hacia las células musculares. Estas células nerviosas se inervan ellas mismas por el tracto corticoespinal o neuronas motoras superiores que se proyectan desde la corteza motora del cerebro. En algunos casos, la ELA se asocia con una degeneración de las astas ventrales de la médula espinal, así como la atrofia de las raíces ventrales. En el cerebro, la atrofia de la neurona motora puede estar presente en los lóbulos frontal y/o temporal. En algunos casos, la degeneración de la neurona motora en la ELA se asocia con una mala regulación adrenal y/o niveles anormales de ACTH.

25 La ACTH es una hormona que se segrega por la glándula pituitaria y es parte del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) que mantiene la respuesta al estrés y la homeostasis en el cuerpo. En algunos casos, la ACTH tiene un papel en la función de la neurona motora. Fisiológicamente, los principales efectos de la ACTH son la estimulación de la corteza adrenal con el posterior aumento de la producción de glucocorticoides y/o cortisol por la corteza adrenal. Los niveles de ACTH están estrechamente reguladas mediante un bucle de retroalimentación negativa en el que los glucocorticosteroides suprimen la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) de la pituitaria y la liberación de ACTH mediada por la CRH. En algunos casos, el cortisol ayuda a restaurar la homeostasis después de un estrés. En algunos cambios, se observan cambios en los patrones de nivel de cortisol en el suero en conexión con niveles de ACTH anormales. En algunos casos, la secreción prolongada de niveles de cortisol anormales mediados por la ACTH (por ejemplo, niveles mayores o menores de cortisol en comparación con los niveles de cortisol en individuos normales) tiene efectos perjudiciales. Por tanto, cualquier perturbación en los niveles de ACTH tiene implicaciones fisiológicas profundas. El tratamiento de la LEA presenta desafíos únicos. En algunos casos, los regímenes de tratamiento actuales se dirigen al alivio de los síntomas de ELA mejorando la calidad de vida de los pacientes; sin embargo, dichos tratamientos aumentan la supervivencia solo unos meses. Los regímenes de tratamiento actuales no se dirigen a la necesidad médica no cumplida de terapias que se dirijan a la etiología subyacente de la ELA y/o el retraso de la progresión de la enfermedad.

45 El péptido para su uso en la presente invención reduce la inflamación (por ejemplo, la neuroinflamación), aliviando de esta manera los síntomas de la ELA tal como la inflamación de neuronas motoras y/o musculatura a la que afecta, por ejemplo, la capacidad de deglución, o la capacidad de respirar. La progresión de la enfermedad también se puede retrasar. Por ejemplo, cuando un individuo padece ELA tiene parálisis del lado izquierdo del cuerpo, la administración de ACTH o los compuestos o preparaciones tipo ACTH descritos en el presente documento retrasa el deterioro adicional del estado del paciente, tal como la progresión de la parálisis al lado derecho del cuerpo del paciente.

50 Ventajosamente, los métodos de tratamiento de la ELA que se describen en el presente documento pueden comprender la administración de hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo que lo necesite en dosis y/o regímenes de dosificación de manera que, por ejemplo, se remedie o remedie parcialmente cualquier desregulación en el eje HPA, aliviando de esta manera los síntomas de la ELA y/o retrasando la neurodegeneración progresiva asociada con la ELA, es decir, proporcionan un efecto neuroprotector. La dosis y/o regímenes de dosificación descritos en el presente documento se puede diseñar para minimizar cualquier cambio abrupto en los niveles de ACTH en un individuo (por ejemplo, una elevación, o una caída den los niveles de ACTH). Los métodos de tratamiento de la ELA descritos en el presente documento pueden retrasar, reducir o revertir el daño en las neuronas motoras, permitiendo de esta manera la supervivencia a largo plazo de los individuos diagnosticados de, sospechosos de tener, o predispuestos a la ELA.

65 Los métodos de tratamiento de la ELA descritos en el presente documento pueden comprender la administración de hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo que lo necesite en dosis y/o regímenes de dosificación de manera que, por ejemplo, el ritmo circadiano y/o los niveles de ACTH y/o cortisol diurnos de los individuos diagnosticados de, sospechosos de tener, o predispuestos a la ELA tiendan hacia el ritmo circadiano y/o los niveles de ACTH y/o cortisol diurnos de individuos normales, aliviando de esta manera los síntomas de ELA y/o retrasando

la neurodegeneración progresiva asociada con la ELA. Los métodos de tratamiento de ELA descritos en el presente documento pueden normalizar los niveles de ACTH y/o promueven la supervivencia a largo plazo de un individuo que padece, es sospechoso de tener o está predispuesto a la ELA en comparación con un individuo que no se trata con ACTH o con los compuestos o preparaciones tipo ACTH descritos en el presente documento.

Los métodos de tratamiento de la ELA descritos en el presente documento pueden comprender la administración de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) o los compuestos o preparaciones tipo ACTH a un individuo que está predispuesto a la ELA (por ejemplo, un individuo que tiene una historia familiar de ELA, o una mutación en SOD1) en dosis y/o regímenes de dosificación de manera que se retrasa la aparición de la ELA.

ELA

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (también llamada enfermedad de Neurona Motora (MND), o enfermedad de Gehrig o Enfermedad de Charcot) es un trastorno neuromuscular progresivo fatal que se caracteriza por debilidad, debilitante muscular, y fasciculaciones (aumento de reflejos). La función cognitiva se mantiene excepto cuando la ELA se asocia con demencia. La enfermedad afecta en primer lugar las neuronas motoras y se caracteriza por degeneración progresiva de las neuronas motoras de la corteza cerebral, bulbo raquídeo, astas del núcleo y anterior de la médula espinal. Los individuos que padecen la enfermedad presentan debilidad de las extremidades, y dificultad para hablar y deglutir. La debilidad progresa a incapacidad respiratoria y habitualmente la enfermedad es fatal y la mitad de los pacientes mueren aproximadamente a los 3 años de la aparición de los síntomas.

Aproximadamente el 5-10 % de los pacientes con ELA presentan rasgos familiares. Aproximadamente el 20-30 % de los pacientes con ELA presentan una mutación en su gen de la cobre/zinc superóxido dismutasa (SOD1). Sin embargo, en más del 90 % de los pacientes con ELA, la enfermedad es esporádica y los pacientes no presentan rasgos familiares. En algunos casos los pacientes con ELA esporádica presentan cuerpos de Bunina en las neuronas motoras y son un marcador patológico de la ELA.

Las neuronas y las células de la glía (por ejemplo, los astrocitos) constituyen la estructura neural del cerebro. Los astrocitos son responsables del mantenimiento de los niveles de glutamato incluyendo la captación y descomposición del glutamato. En algunos casos, el fallo de los astrocitos en el secuestro de glutamato contribuye al exceso de niveles de glutamato y/o desarrollo de excitotoxicidad. En algunos casos, la ELA se asocia con excitotoxicidad sináptica que contribuye a la vulnerabilidad de las neuronas a la degeneración. En algunos casos, los pacientes con ELA presentan niveles más altos de glutamato en el líquido cefalorraquídeo y el suero en comparación con los niveles de glutamato en el líquido cefalorraquídeo y suero de individuos que no padecen de ELA.

Las células de la glía tienen un papel en el mantenimiento de la homeostasis del cerebro. La glía activada secreta agentes neurotróficos incluyendo el factor de crecimiento neuronal (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) neurotrofina 3 (NT3), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) o similares. Las células de la glía también contra actúan con la neuroinflamación por la secreción de moléculas antiinflamatorias tales como IL-10, apolipoproteína E, antagonista del receptor de IL-1 o similares. Por lo tanto, la activación de la glía protege el cerebro de los efectos del estrés o las lesiones. La activación aberrante de la glía se acompaña de la sobreproducción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y especies de oxígeno reactivo. En algunos casos, la activación aberrante de la glía se produce por exceso de glutamato. En algunos casos, las citocinas proinflamatorias y/o estrés oxidativo propaga el ciclo de activación crónica de la glía. En algunos casos, los pacientes con ELA presentan niveles aumentados de citocinas proinflamatorias en el tejido de la médula espinal y el líquido cefalorraquídeo (LCR) en comparación con los controles.

La ELA familiar se asocia con mutaciones genéticas del gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD1). Las mutaciones en SOD1 son mutaciones de "ganancia de función". En algunos casos, los defectos en SOD1 produce la acumulación de radicales libres. En algunos casos, los pacientes con ELA familiar con mutaciones en el gen SOD1 presentan una disminución de los niveles de VEGF en el líquido cefalorraquídeo en comparación con los controles. En algunos casos, las mutaciones en el gen SOD1 se asocian con la disminución de la expresión de los receptores del VEGF en la superficie de las neuronas motoras. En algunos casos, la baja expresión de los receptores del VEGF se asocian con la degeneración de las neuronas motoras.

La ELA es una enfermedad crónica, que tiene a menudo una fase asintomática que dura 4-5 décadas. Durante la fase asintomática, los axones motores periféricos se mantiene por poblaciones de monocitos. La aparición de la ELA es un estadio no sintomático en la que hay una retracción de los axones motores de sus sinapsis en los músculos. En algunos casos, la neuroinflamación y/o el estrés oxidativo en los músculos y/o la disfunción mitocondrial y/o la excitotoxicidad por glutamato y/o la disminución de la expresión de receptores del VEGF se asocian con la aparición de ELA. En algunos casos, las mutaciones del gen SOD1 y/o los niveles aberrantes de ACTH y/o cortisol en el suero se asocian con la aparición de la ELA. Durante la fase sintomática de ELA, unos mecanismos desconocidos dan como resultado una respuesta inmunitaria perjudicial con la posterior neuroinflamación y neurodegeneración. La fase sintomática de la LEA se caracteriza por el daño de la microglía y los astrocitos, la pérdida de fuerza muscular y dificultad al hablar. En los estadios finales de la enfermedad, hay una parálisis y atrofia muscular. En algunas

realizaciones, la intervención terapéutica al inicio de la enfermedad, o en los estadios tempranos de la enfermedad, incluye la modulación del metabolismo anormal de glutamato asociado a los astrocitos. En algunas realizaciones, la intervención en los estadios tardíos de la enfermedad incluye la excitotoxicidad asociada con los astrocitos y/o la modulación de la activación aberrante de las células de la glía, retrasando de esta manera la progresión de la enfermedad. En algunos casos, la intervención terapéutica de la ELA incluye la inducción de la sobreexpresión del VEGF, reduciendo o retrasando de esta manera la neurodegeneración.

ACTH

10 Los usos que se encuentran fuera de las reivindicaciones se proporcionan solo por referencia

La ACTH es una hormona peptídica de 39 aminoácidos que se secreta por la glándula pituitaria anterior. La ACTH se secreta desde la pituitaria anterior en respuesta a la hormona de liberación de corticotropina (CRH) que se secreta en el hipotálamo. La liberación de ACTH estimula la corteza adrenal con el posterior aumento de la producción de glucocorticoides y/o cortisol en la corteza adrenal.

La ACTH se sintetiza a partir de un polipéptido precursor la pre-pro-opiomelanocortina (pre-POMC). La retirada del péptido de señal durante la traducción produce un polipéptido de 267 aminoácidos, el POMC. El POMC se somete a una serie de modificaciones postraduccionales para dar lugar a distintos fragmentos polipeptídicos que incluyen, pero no se limitan a, ACTH, β -lipotropina, γ -lipotropina, hormona α , β , γ -estimulante de melanocitos (MSH) y β -endorfina. El POMC, ACTH y β -lipotropina también se secretan en la glándula pituitaria en respuesta a la hormona de liberación de hormona corticotropina (CRH). En algunas realizaciones, los primeros 13 aminoácidos de la ACTH₁₋₃₉ se escinden para formar la hormona α -estimulante de melanocitos (α -MSH).

En algunos casos, múltiples factores hipotalámicos, pituitarios, y periféricos regulan la expresión de POMC y/o la secreción de ACTH inducidas por la inflamación o mediadas por el estrés. Las funciones celulares esenciales que mantiene el control metabólico y neuroendocrino necesitan un patrón homeostático no estresado de ACTH y secreción de glucocorticoides. La secreción de ACTH se caracteriza por la periodicidad circadiana y la pulsatilidad ultradiana que se genera por la liberación de CRH y también está influenciada por los corticosteroides periféricos. Por lo tanto, los picos de secreción de ACTH aproximadamente antes de las 7 am y la secreción de esteroides en el nadir adrenal se produce entre aproximadamente las 11 pm y las 3 am, con explosiones secretoras a lo largo del día. Los niveles de cortisol sérico también presentan un patrón similar de periodicidad circadiana. Estos ritmos se refuerzan adicionalmente por las señales visuales y el ciclo de luz-oscuridad. En algunos casos, el estrés da como resultado un aumento de la amplitud del pulso de ACTH. En algunos casos, la ELA se asocia con anomalía en la periodicidad circadiana y la pulsatilidad ultradiana de ACTH y/o niveles de cortisol en el cuerpo.

En algunos casos, una anomalía en los niveles de ACTH se asocia con inflamación (por ejemplo, el aumento de liberación de citocinas proinflamatorias). En algunos casos, una anomalía en los niveles de ACTH se asocia con una reducción de la secreción de VEGF. En algunos casos la disminución de secreción del VEGF se asocia con una reducción del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y el inadecuado suministro de oxígeno a los tejidos (por ejemplo, las neuronas y/o los músculos).

En algunos casos, la ACTH promueve la regeneración axonal. En algunos casos, la ACTH actúa como un factor neurotrófico. En algunos casos, la ACTH endógena aumenta el potencial de acción muscular. En algunos casos, los niveles de ACTH en el cuerpo aumenta al activarse ciertos receptores de glutamato tales como los receptores de NMDA. En algunos otros casos, la excitotoxicidad aumenta o reduce la secreción de ACTH.

En algunos casos, la ACTH regula la respuesta de los astrocitos uniéndose a los receptores de melanocortina. En algunos casos, la ACTH suprime la neuroinflamación asociada con la ELA uniéndose a los receptores de melanocortina. En algunos casos, la ACTH regula la migración de células inflamatorias y mantiene la integridad de la barrera hematoencefálica.

Definiciones

El término "ACTH", en algunas realizaciones, incluye la corticotropina, hormona adrenocorticotropa y tetracosactida. En algunas realizaciones, el término ACTH incluye una hormona peptídica de 39 aminoácidos secretada por la glándula pituitaria anterior. El término "ACTH" también puede incluir cualquier péptido de la ACTH, cualquier fragmento de la ACTH, o cualquier preparación de la ACTH como se describe en el presente documento. El término ACTH incluye, en algunas realizaciones, la ACTH de cualquier origen incluyendo la ACTH humana, ACTH de ratón, ACTH de rata, ACTH porcina, ACTH de oveja, ACTH bovina, ACTH de conejo o cualquier otra fuente de ACTH. En realizaciones adicionales, el término ACTH incluye formas humanizadas y/o recombinantes de ACTH y formas de ACTH sintéticas.

La expresión "péptido de ACTH" se refiere al péptido ACTH₁₋₃₉ con la estructura:

65

H-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-

11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

Lys-Val-Try-Pro-Asp-Gly-Ala-Glu-Asp-Gln-

21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

Leu-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe-OH

31 32 33 34 35 36 37 38 39.

5 La expresión "homólogo de un péptido de la ACTH" incluye un péptido de la ACTH o fragmentos del péptido o compuestos tipo ACTH con aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 55 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 65 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, o aproximadamente un 95 % de homología con ACTH₁₋₃₉.

10 La expresión "agregado de ACTH" se refiere al agrupamiento físico de péptidos que pueden comprender un péptido de ACTH, o fragmentos, análogos u homólogos del mismo. dicho agregado puede comprender moléculas con enlaces de hidrogeno y/o moléculas que se mantienen por interacciones de puentes mediante, por ejemplo, un puente salino o un ion metálico.

15 La expresión "complejo de ACTH" se refiere a la ACTH o fragmentos de la misma o análogos de la misma que están formando opcionalmente un complejo con otras proteínas (por ejemplo, albúmina sérica bovina), o iones metálicos, o polímeros cargados (por ejemplo, polilisina), o fragmentos, homólogos o análogos de ACTH, o cualquier otro complejo adecuado que mantenga las características funcionales de la ACTH o fragmentos de ACTH o análogos de la misma y/o que permitan la formulación de la ACTH o fragmento de la ACTH o análogos de la misma en formas de dosificación adecuadas.

20 En algunas realizaciones, la ACTH está en una preparación de ACTH. Como se utiliza en el presente documento, "preparación de ACTH" se refiere a una mezcla que contiene un péptido de ACTH y/u otros fragmentos peptídicos y/u otras proteínas y/u otras sustancias que en conjunto forma una composición que es adecuada para cualquiera de los métodos y/o régimen de dosificación descritos en el presente documento. En algunas de dichas realizaciones, la ACTH se obtiene a partir de un extracto de pituitaria homogeneizado de un animal apropiado (por ejemplo, extracto de pituitaria de un cerdo). Se utiliza cualquier método adecuado para obtener un extracto de pituitaria homogeneizado. En alguna de dichas realizaciones, un extracto de pituitaria homogeneizado incluye un péptido de ACTH y/u otros fragmentos peptídicos y/u otras proteínas y/u otras sustancias que se contemplan como que forman parte de la preparación de ACTH que es compatible con cualquier método descrito en el presente documento.

30 La expresión "ACTH análoga" o "análogo de ACTH" se refiere a cualquier compuesto en el que uno o más átomos, grupos funcionales, o subestructuras o aminoácidos de la ACTH o fragmentos de la ACTH se han sustituido con diferentes átomos. grupos. o subestructuras o aminoácidos mientras mantengan la actividad funcional de la ACTH o fragmentos de la ACTH. En algunas realizaciones, un análogo de ACTH es un fragmento peptídico del péptido ACTH₁₋₃₉ que mantiene la actividad biológica de la ACTH, o en otras palabras, tiene actividad tipo ACTH. Un ejemplo de un análogo de ACTH es el péptido análogo ACTH₄₋₉ (ORG-2766) de fórmula:

Met-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-OH

40 o un fragmento, complejo, agregado, o análogo del mismo, o cualquier combinación de los mismos.

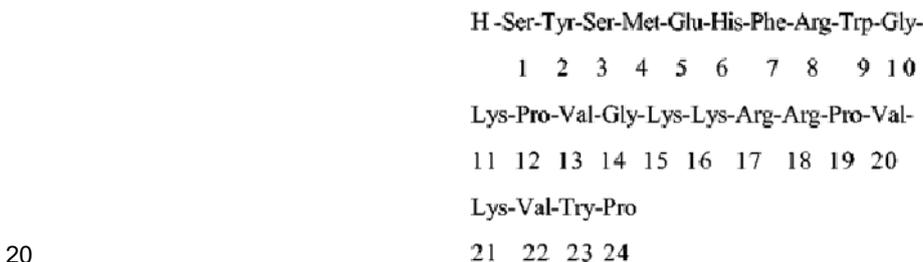
45 Un análogo de la ACTH es un compuesto en el que uno o más aminoácidos de la ACTH, u homólogo o fragmento de la misma está modificado de manera conservadora o se ha sustituido con otro aminoácido de manera que la modificación no tiene un impacto en la actividad tipo ACTH. En cuanto a las sustituciones de aminoácidos, las sustituciones, eliminaciones o adiciones individuales en una secuencia peptídica que altera, añade o elimina un aminoácido natural y no natural únicos o un pequeño porcentaje de aminoácidos naturales o no naturales en la secuencia codificada es un "análogo modificado de manera conservadora" cuando la alteración da como resultado la eliminación de un aminoácido, la adición de un aminoácido, o la sustitución de un aminoácido natural y no natural con un aminoácido químicamente similar, mientras que mantiene la actividad biológica del péptido de ACTH o un fragmento de la misma. Son bien conocidas en la técnica las tablas de sustitución conservadora que proporcionan

aminoácidos naturales funcionalmente similares. Por ejemplo, los siguientes ocho grupos contienen cada uno aminoácidos que son sustituciones conservadoras entre ellos:

- 1) Alanina (A), Glicina (G);
- 5 2) Ácido Aspártico (D), Ácido Glutámico (E);
- 3) Asparagina (N), Glutamina (Q);
- 4) Arginina (R), Lisina (K);
- 5) Isoleucina (I), Leucina (L), Metionina (M), Valina (V);
- 6) Fenilalanina (F), Tirosina (Y), Triptófano (W);
- 10 7) Serina (S), Treonina (T); y
- 8) Cisteína (C), Metionina (M)

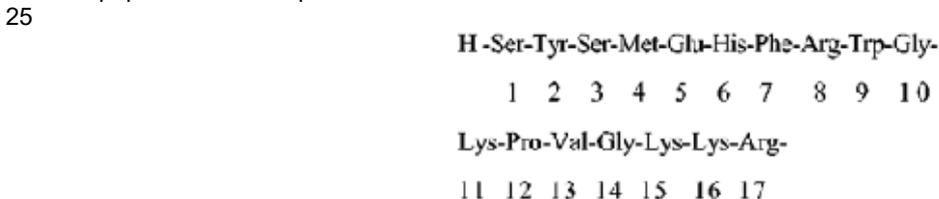
(Véase, por ejemplo, Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties, W H Freeman & Co.; 2ª edición (diciembre de 1993)). En algunas realizaciones, un análogo de ACTH tiene entre 1-5 restos de aminoácido adicionales unidos al inicio o final del péptido ACTH₁₋₃₉.

La Expresión "fragmento de ACTH" incluye cualquier parte del péptido de ACTH, el ACTH₁₋₃₉. Ejemplos de formas sintéticas y/o fragmentos de ACTH incluyen y no están limitadas al péptido ACTH₁₋₂₄ que tiene la fórmula:



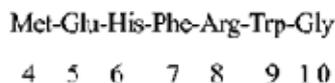
o un fragmento, complejo, agregado, o análogo del mismo, o cualquier combinación de los mismos.

El péptido ACTH₁₋₁₇ que tiene la fórmula:



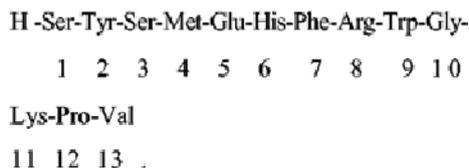
o un fragmento, complejo, agregado, o análogo del mismo, o cualquier combinación de los mismos.

30 El péptido ACTH₄₋₁₀ (ORG-066) de fórmula:



o un fragmento, complejo, agregado, o análogo del mismo, o cualquier combinación de los mismos.

35 La expresión fragmento de ACTH también incluye alfa-MSH (ACTH₁₋₁₃) y d-alfa-MSH



40 Cualquier péptido de ACTH, fragmento, agregado o análogo u homólogo del mismo descrito anterior o posteriormente mantiene la actividad tipo ACTH. Como se utiliza en el presente documento, "actividad tipo ACTH", en algunas realizaciones, puede referirse a la actividad del péptido ACTH₁₋₃₉ que es responsable de (1) la esteroidogénesis mediante la interacción en, por ejemplo, el receptor MCR2 de melanocortina, y/o (2) actividad neuroprotectora y/o antiinflamatoria mediada por la interacción de la ACTH, o un fragmento, análogo u homólogo de la misma en, por ejemplo, los receptores 1 y 3 de melanocortina (MCR1 y MCR3). Por lo tanto, la actividad tipo ACTH para un fragmento se produce por diferentes dominios del péptido ACTH₁₋₃₉. En consecuencia, en una

realización, la actividad tipo ACTH pen, por ejemplo, MCR2, reside en los restos 14-39 del péptido ACTH₁₋₃₉. En una realización diferentes, la actividad tipo ACTH en, por ejemplo, MCR1 y MCR3, residen en los restos 6-9 del péptido ACTH₁₋₃₉.

- 5 La expresión “péptido de ACTH, o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo” incluye, además de las realizaciones descritas anterior o posteriormente, un péptido de fórmula:

Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

- 10 o un fragmento, complejo, agregado, o análogo de la misma, o cualquier combinación de los mismos, o un fragmento de péptido de fórmula:

H-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

- 15 o un fragmento, complejo, agregado, o análogo de la misma, o cualquier combinación de los mismos, o un fragmento de péptido de fórmula:

D-Ala-Gln-Tyr-Phe-Arg-Trp-Gly-NH₂

- 20 o un fragmento, complejo, agregado, o análogo de la misma, o cualquier combinación de los mismos.

La expresión “péptido de ACTH, o fragmento, análogo, complejo, o agregado del mismos” también incluye pre-POMC, POMC, β -lipotropina, γ -lipotropina, hormona estimulante de melanocitos (α -MSH, β -MSH, γ -MSH), β -endorfina, o cualquier otro fragmento de polipéptido que es un producto postraduccional del gen POMC. Los genes de POMC de distintas especies se encuentran en el GenBank del NCBI incluyendo y sin limitarse a la variante 1 de la transcripción de POMC humana, ARNm, (número de registro de NCBI NM_001035256), la variante 2 de la transcripción de POMC humana, ARNm, (número de registro del NCBI NM_000939), pro-opiomelanocortina porcina, ARNm (número de registro de NCBI EU184858), gen de la pro-opiomelanocortina de rata (número de registro del NCBI K01877). Otros ejemplos de genes POMC incluyen, por ejemplo, el gen POMC de pez gato descrito en Animal Genetics, 2005, 36, 160-190. Péptidos de melanocortina, incluyendo ACTH y alfa, beta y gamma MSH se derivan de la modificación postraduccional de POMC. Varios péptidos de la melanocortina comparten una secuencia que no varía de cuatro aminoácidos, His-Phe-Arg-Trp, que también se corresponde con los restos 6-9 de la ACTH y alfa-MSH. En consecuencia, también se contempla en el alcance de las realizaciones que se presentan en el presente documento, es el uso de secuencias de aminoácidos que se corresponde con alfa MSH, beta MSH o gamma MSH. Véase Catania et al., Pharmacol. Rev. 2004, 56: 1-29. La expresión “péptido de ACTH, o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo” también incluye, un anticuerpo que se una a los receptores de melanocortina y posea actividad tipo ACTH.

La expresión “péptido de ACTH, o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo” también incluye preparaciones sintéticas de ACTH que están disponibles en el mercado que incluyen y no se limitan a ACTHAR® en polvo para inyección o gel, Synacthen® o Adrenomone®. Ejemplos de péptidos de ACTH disponibles que son compatibles con los métodos descritos en el presente documento incluyen y no se limitan a Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) (1-10) (humana), Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) (1-13) (humana), Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) (1-16) (humana), Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) (1-17) (humana), Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) (1-24) (humana), Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) (1-39) (humana), Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) (1-39) (rata), Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) (18-39) (humana), Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) (4-10) (humana), Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) (1-4), Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) (1-14) disponibles en, por ejemplo, GenScript.

El término “profármaco” se refiere a una molécula precursora que se deriva de la ACTH o fragmentos de ACTH o análogos de la misma que son adecuados para la incorporación en cualquier forma de dosificación descrita en el presente documento. Un “profármaco” se refiere a un compuesto precursor que se convierte en el compuesto activo *in vivo*. Los profármacos a menudo son útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco parental. Puede, por ejemplo, ser biodisponibles por administración oral mientras que el parental no. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en las composiciones farmacéuticas por encima del fármaco parental. Los profármacos pueden facilitar la transmisión a través de la membrana celular donde la hidrosolubilidad es perjudicial para la movilidad, pero la cual se hidroliza metabólicamente entonces en el ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la hidrosolubilidad es beneficiosa. Como ejemplos no limitantes, un profármaco de la ACTH o fragmento o análogo de la misma es metabólicamente estable y no se degrada en el estómago.

Los profármacos son precursores de fármacos en general, que después de la administración a un sujeto y absorción posterior, se convierten en un activo, o una especie más activa mediante algunos procedimientos, tales como la conversión mediante una ruta metabólica. Algunos profármacos tienen un grupo químico presente en el profármaco que los hace menos activos y/o menos lábil y/o confiere solubilidad a alguna otra propiedad al fármaco. Una vez que se ha escindido el grupo químico y/o modificado del profármaco se genera el fármaco activo. Un profármaco de

ACTH o fragmento o análogo del mismo puede ser un alquil éster del compuesto parental tal como, por ejemplo, un metil éster, etil éster, n-propil éster, isopropil éster, n-butil éster, sec-butil éster, tert-butil éster o cualquier otro éster.

Métodos

5 Se detallan en el presente documento métodos de tratamiento de la ELA que comprende la administración de ACTH a individuos que lo necesitan. Los métodos de tratamiento de ELA que se describe en el presente documento permiten la intervención precoz al detectar la pérdida de fuerza muscular y/o dificultad al hablar y antes de la aparición de los tics/parálisis. Al detectar una mutación en SOD1, los métodos de tratamiento de la ELA descritos en el presente documento pueden permitir la administración profiláctica de ACTH en los pacientes con ELA familiar y/o
10 pacientes que están predispuestos a la ELA y permite el retraso de la aparición de la enfermedad o enlentecer la progresión de la enfermedad.

15 En algunos casos, la secreción de niveles fisiológicos anormales de ACTH (por ejemplo, niveles fisiológicos de ACTH más bajos o más altos en comparación con los niveles fisiológicos normales de ACTH) se asocian con pérdida de neuronas motoras y/o función motora y/o fuerza muscular con la posterior manifestación de síntomas de ELA. En consecuencia la administración de ACTH puede permitir la corrección de niveles fisiológicos anormales de ACTH, aliviando de esta manera los síntomas de ELA y/o enlenteciendo la progresión de la enfermedad.

20 El Ejemplo 3, Tabla 2, Figura 2, Figura y Figura 4 muestran que los animales tratados con ACTHAR® en gel muestra un retraso en la aparición de los temblores, y/o una tendencia a reducir la parálisis y/o una tendencia a aumentar la supervivencia. La Figura 5 muestra la disminución de la expresión y depósito de SOD1 proteica en animales tratados en distintos tejidos cerebrales y de la médula espinal. La Figura 6 muestra la tinción del asta anterior del segmento lumbar de la médula espinal que ilustra la disminución de la expresión y depósito de SOD1 proteica en los animales
25 tratados.

Se describen en el presente documento métodos de tratamiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica que comprende la administración de un péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA, en el que la ACTH se administra como una primera dosis y una o
30 más dosis posteriores. En algunas de dichas realizaciones, el individuo tiene una mutación en el gen de SOD1.

Se describen en el presente documento métodos de tratamiento o reducción de la parálisis y la propagación de la parálisis asociada con la Esclerosis Lateral Amiotrófica que comprende la administración de un péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA, en el que el péptido de ACTH se administra como una primera dosis y una o más dosis posteriores.
35

Se describen en el presente documento métodos para aliviar el temblor asociado con la Esclerosis Lateral Amiotrófica que comprende la administración de un péptido de hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA, en el que el péptido de ACTH se administra como una primera dosis y una o más dosis posteriores.
40

Se describen en el presente documento métodos para retrasar o enlentecer la progresión de la Esclerosis Lateral Amiotrófica que comprende la administración de un péptido de hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA, en el que el péptido de ACTH se administra como una primera dosis y una o más dosis posteriores. La administración de un régimen de dosificación de un péptido de hormona adrenocorticotropa (ACTH), como se describe en el presente documento, a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA puede reducir o inhibir la desmielinización axonal, retrasando de esta manera la progresión de ELA.
45

50 Se describen en el presente documento métodos para reducir la degeneración de las neuronas motoras asociadas con la ELA que comprende la administración de un péptido de hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA, en el que el péptido de ACTH se administra como una primera dosis y una o más dosis posteriores.

55 Se describen en el presente documento métodos para aumentar la fuerza muscular en un individuo diagnosticado, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA que comprende la administración de un péptido de hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA, en el que el péptido de ACTH se administra como una primera dosis y una o más dosis posteriores.

60 Se describen en el presente documento métodos para suprimir la liberación de citocinas proinflamatorias asociadas con la ELA que comprende la administración de un péptido de hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA, en el que el péptido de ACTH se administra como una primera dosis y una o más dosis posteriores.

65 Se describen en el presente documento métodos para aumentar la concentración de VEGF en el líquido cefalorraquídeo de un individuo diagnosticado, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA que comprende la

administración de un péptido de hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA, en el que el péptido de ACTH se administra como una primera dosis y una o más dosis posteriores.

5 Se describen en el presente documento métodos para reducir la concentración de agregados de SOD1 en el líquido cefalorraquídeo y/o neuronas motoras en un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA que comprende la administración de un péptido de hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA, en el que el péptido de ACTH se administra como una primera dosis y una o más dosis posteriores.

10 Se describen en el presente documento métodos para reducir la excitotoxicidad por glutamato (por ejemplo, reduciendo los niveles de glutamato en el LCR) en un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA que comprende la administración de un péptido de hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA, en el que el péptido de ACTH se administra como una primera dosis y una o más dosis posteriores.

15 En cualquiera de los métodos descritos anterior y posteriormente, el péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) adecuada para los métodos de tratamiento de la ELA proporcionados en el presente documento puede ser la ACTH₄₋₉. En cualquiera de los métodos descritos anterior y posteriormente, el péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) adecuada para los métodos de tratamiento de la ELA proporcionados en el presente documento puede ser la ACTH₄₋₁₀. En cualquiera de los métodos descritos anterior y posteriormente, el péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) adecuada para los métodos de tratamiento de la ELA proporcionados en el presente documento puede ser la ACTH₁₋₁₇. En cualquiera de los métodos descritos anterior y posteriormente, el péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) adecuada para los métodos de tratamiento de la ELA proporcionados en el presente documento puede ser la ACTH₁₋₁₃ (alfa-MSH o d-alfa-MSH). En cualquiera de los métodos descritos anterior y posteriormente, el péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) adecuada para los métodos de tratamiento de la ELA proporcionados en el presente documento puede ser la ACTH₁₋₂₄. En cualquiera de los métodos descritos anterior y posteriormente, el péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) adecuada para los métodos de tratamiento de la ELA proporcionados en el presente documento puede ser la ACTH₁₋₃₉ (por ejemplo, ACTHAR®).

20 Una preparación de ACTH adecuada para los métodos de tratamiento descritos en el presente documento puede comprender una mezcla de ACTH₁₋₃₉ y una o más moléculas derivadas de POMC descritas en el presente documento.

25 La administración de un régimen de dosificación de un péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA puede mantener los niveles de ACTH (por ejemplo, mantiene los niveles de ACTH sin ninguna disminución o aumento adicional) en el individuo, o cambia los niveles de ACTH a niveles parcialmente normales o sustancialmente normales. Como se utiliza en el presente documento, un "cambio a niveles de ACTH sustancialmente normales" se refiere a un cambio en los niveles fisiológicos de los niveles de ACTH en un individuo que padece, es sospechoso de tener o está predispuesto a la ELA a niveles que son sustancialmente los mismos que los niveles de ACTH en un individuo normal cuando se mide a aproximadamente la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). Como se utiliza en el presente documento, sustancialmente los mismos significa, por ejemplo, aproximadamente de un 90 % a aproximadamente un 110 % de los niveles de ACTH medidos en un individuo normal cuando se miden aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). En otras realizaciones, sustancialmente los mismos significa, por ejemplo, de aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 120 % de los niveles de ACTH medidos en un individuo normal cuando se miden aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). Como se utiliza en el presente documento, "cambio a un nivel de ACTH parcialmente normal" se refiere a cualquier cambio en los niveles de ACTH en un individuo que padece de, es sospechoso de tener o está predispuesto a la ELA que tiende hacia los niveles de ACTH de un individuo normal cuando se miden aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). Como se utiliza en el presente documento "nivel de ACTH parcialmente normal" es, por ejemplo, \pm aproximadamente el 25 %, \pm a aproximadamente el 35 %, \pm aproximadamente el 45 %, \pm aproximadamente el 55 % \pm aproximadamente el 65 %, o \pm aproximadamente el 75 % del nivel de ACTH medido en un individuo normal cuando se mide aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am).

30 La administración de un régimen de dosificación de un péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), como se describe en el presente documento, a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA puede mantener los niveles de cortisol (por ejemplo, mantiene los niveles de cortisol sin una disminución o aumento adicional) en el individuo, o cambia los niveles de cortisol a parcialmente normales o sustancialmente normales. Como se utiliza en el presente documento, un "cambio a niveles de cortisol sustancialmente normales" se refiere a un cambio en los niveles fisiológicos de cortisol en un individuo que padece de, sospechoso de tener, o predispuesto

a la ELA a niveles que son sustancialmente los mismos que los niveles de cortisol en un individuo normal cuando se miden aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). Como se utiliza en el presente documento, sustancialmente los mismos significa, por ejemplo, de aproximadamente un 90 % a aproximadamente un 110 % de los niveles de cortisol medidos en un individuo normal cuando se miden aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). En otras realizaciones, sustancialmente los mismos significa, por ejemplo, de aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 120 % de los niveles de cortisol medidos en un individuo normal cuando se mide aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, las 8 am). Como se utiliza en el presente documento, un “cambio a un nivel de cortisol parcialmente normal” se refiere a cualquier cambio en los niveles de cortisol en un individuo que padece de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA que tiende hacia los niveles de cortisol de un individuo normal cuando se miden aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). Como se utiliza en el presente documento, un “nivel de cortisol parcialmente normal” es, por ejemplo, \pm aproximadamente el 25 %, \pm aproximadamente el 35 %, \pm aproximadamente el 45 %, \pm aproximadamente el 55 % \pm aproximadamente el 65 %, o \pm aproximadamente el 75 % del nivel de cortisol medido en un individuo normal cuando se mide aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am).

La administración de un régimen de dosificación de un péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), como se describe en el presente documento, a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA puede mantener los niveles de expresión del receptor de VEGF en las neuronas motoras (por ejemplo, mantiene los niveles de expresión del receptor de VEGF en las neuronas motoras sin una disminución o aumento adicional) en el individuo, o cambia los niveles de expresión del receptor VEGF en las neuronas motoras a niveles parcialmente normales o sustancialmente normales. Como se utiliza en el presente documento, un “cambio a niveles de expresión del receptor VEGF en las neuronas motoras sustancialmente normales” se refiere a un cambio en los niveles fisiológicos de expresión del receptor de VEGF en las neuronas motoras en un individuo que padece de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA a niveles que son sustancialmente los mismos que los niveles de expresión del receptor en las neuronas motoras en un individuo normal cuando se miden aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). Como se utiliza en el presente documento, sustancialmente los mismos significa, por ejemplo, de aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 110 % de los niveles de expresión del receptor del VEGF en las neuronas motoras medidos en un individuo normal cuando se miden aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). En otras realizaciones, sustancialmente los mismos significa, por ejemplo, de aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 120 % de los niveles de expresión del receptor VEGF en las neuronas motoras medidos en un individuo normal cuando se mide aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, las 8 am). Como se utiliza en el presente documento, un “cambio a un nivel de expresión del receptor de VEGF en las neuronas motoras parcialmente normal” se refiere a cualquier cambio en los niveles de receptor de VEGF en un individuo que padece de, sospechoso de tener, o predispuesto a la ELA que tiende hacia los niveles de receptor de VEGF de un individuo normal cuando se miden aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). Como se utiliza en el presente documento, un “nivel de expresión del receptor de VEGF en las neuronas motoras parcialmente normal” es, por ejemplo, \pm aproximadamente el 25 %, \pm aproximadamente el 35 %, \pm aproximadamente el 45 %, \pm aproximadamente el 55 % \pm aproximadamente el 65 %, o \pm aproximadamente el 75 % de los niveles de expresión del receptor de VEGF en las neuronas motoras medidos en un individuo normal cuando se mide aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am).

La administración de un régimen de dosificación de un péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA puede mantener los niveles de glutamato en el LCR (por ejemplo, mantiene los niveles de glutamato en el LCR sin ninguna disminución o aumento) en el individuo, o cambia los niveles de glutamato en el LCR a niveles parcialmente normales o sustancialmente normales. Como se utiliza en el presente documento, un “cambio a niveles de glutamato en el LCR sustancialmente normales” se refiere a un cambio en los niveles fisiológicas de los niveles de glutamato en el LCR en un individuo que padece, es sospechoso de tener o está predispuesto a la ELA a niveles que son sustancialmente los mismos que los niveles de glutamato en el LCR en un individuo normal cuando se mide a aproximadamente la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). Como se utiliza en el presente documento, sustancialmente los mismos significa, por ejemplo, de aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 110 % de los niveles de glutamato en el LCR medidos en un individuo normal cuando se miden aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). En otras realizaciones, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 120 % de los niveles de glutamato en el LCR medidos en un individuo normal cuando se miden aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). Como se utiliza en el presente documento, “cambio a un nivel de glutamato en el LCR parcialmente normal” se refiere a cualquier cambio en los niveles de glutamato en el LCR en un individuo que padece de, es sospechoso de tener o está predispuesto a la ELA que tiende hacia los niveles de glutamato en el LCR de un individuo normal cuando se miden aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). Como se utiliza en el presente documento “niveles de glutamato en el LCR parcialmente normales” es, por ejemplo, \pm aproximadamente el 25 %, \pm a aproximadamente el 35 %, \pm aproximadamente el 45 %, \pm aproximadamente el 55 % \pm aproximadamente el 65 %, o \pm aproximadamente el 75 % de los niveles de glutamato en el LCR medidos en un individuo normal cuando se mide aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am).

La administración de un régimen de dosificación de un péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA puede mantener la carga de SOD1 en el LCR (por ejemplo, mantiene la carga de SOD1 en el LCR sin ninguna disminución o aumento) en el individuo, o

cambia la carga de SOD1 en el LCR a niveles parcialmente normales o sustancialmente normales. Como se utiliza en el presente documento, un "cambio a una carga de SOD1 en el LCR sustancialmente normal" se refiere a un cambio en los niveles fisiológicos de la carga de SOD1 en el LCR en un individuo que padece, es sospechoso de tener o está predispuesto a la ELA a niveles que son sustancialmente los mismos que la carga de SOD1 en el LCR en un individuo normal cuando se mide a aproximadamente la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). Como se utiliza en el presente documento, sustancialmente los mismos significa, por ejemplo, de aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 110 % la carga de SOD1 medida en un individuo normal cuando se mide aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). En otras realizaciones, sustancialmente los mismos significa, por ejemplo, aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 120 % de la carga de SOD1 en el LCR medida en un individuo normal cuando se mide aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). Como se utiliza en el presente documento, "cambio a una carga de SOD1 en el LCR parcialmente normal" se refiere a cualquier cambio en la carga de SOD1 en el LCR en un individuo que padece de, es sospechoso de tener o está predispuesto a la ELA que tiende hacia la carga de SOD1 en el LCR de un individuo normal cuando se miden aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am). Como se utiliza en el presente documento "carga de SOD1 en el LCR parcialmente normal" es, por ejemplo, \pm aproximadamente el 25 %, \pm a aproximadamente el 35 %, \pm aproximadamente el 45 %, \pm aproximadamente el 55 % \pm aproximadamente el 65 %, o \pm aproximadamente el 75 % de la carga de SOD1 en el LCR medida en un individuo normal cuando se mide aproximadamente a la misma hora (por ejemplo, a las 8 am).

Determinación del efecto terapéutico

Se utilizan ciertos criterios de valoración para determinar la eficacia terapéutica de la administración de un régimen de dosificación de un péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) o una fragmento, análogo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describen en el presente documento, a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA. Ejemplos de dichos criterios de valoración incluyen la reducción en la tasa de pérdida de peso, retraso en la aparición o propagación de la parálisis, extensión de la supervivencia, número de neuronas motoras en la médula espinal, reducción en la inflamación de la médula espinal, reducción en la tasa de cuerpos celulares de neuronas motoras, reducción de macrófagos en el nervio ciático, reducción en la expresión de ciertos genes (por ejemplo, los genes descritos por Lincecum et al. in Nature Genetics, Advanced Online Publication 28 de marzo de 2010), reducción en la astrocitosis y microgliosis, o cualquier otro criterio de valoración detectable y/o medible, o cualquier combinación de los mismos. En algunos casos, se activan genes co-estimulantes en ciertas poblaciones de pacientes (por ejemplo, los genes co-estimulantes y/o rutas descritas en Lincecum et al. in Nature Genetics, Advanced Online Publication 28 de marzo de 2010). La expresión de genes regulados positivamente en las rutas co-estimulantes pueden servir como un biomarcador para la progresión de la enfermedad y/o el efecto de cualquier terapia descrita en el presente documento.

En consecuencia, en algunos de los métodos descritos en el presente documento, a continuación de la administración de ACTH a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA, la eficacia terapéutica de un régimen de dosificación de la preparación de ACTH, péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en el presente documento, se puede evaluar por la determinación de la reducción en la pérdida de peso.

En algunos de los métodos descritos en el presente documento, a continuación de la administración de ACTH a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA, la eficacia terapéutica de un régimen de dosificación de la preparación de ACTH, péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en el presente documento, se puede evaluar por la determinación del retraso de la aparición de la parálisis.

En algunos de los métodos descritos en el presente documento, a continuación de la administración de ACTH a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA, la eficacia terapéutica de un régimen de dosificación de la preparación de ACTH, péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en el presente documento, se puede evaluar por la determinación de la extensión de la supervivencia.

En algunos de los métodos descritos en el presente documento, a continuación de la administración de ACTH a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA, la eficacia terapéutica de un régimen de dosificación de la preparación de ACTH, péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en el presente documento, se puede evaluar por la determinación del número de neuronas motoras en la médula espinal.

En algunos de los métodos descritos en el presente documento, a continuación de la administración de ACTH a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA, la eficacia terapéutica de un régimen de dosificación de la preparación de ACTH, péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en el presente documento, se puede evaluar por la determinación de la reducción de la inflamación en la médula espinal.

5 En algunos de los métodos descritos en el presente documento, a continuación de la administración de ACTH a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA, la eficacia terapéutica de un régimen de dosificación de la preparación de ACTH, péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en el presente documento, se puede evaluar por la determinación de la reducción en la tasa de pérdida de cuerpos celulares de neurona motora.

10 En algunos de los métodos descritos en el presente documento, a continuación de la administración de ACTH a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA, la eficacia terapéutica de un régimen de dosificación de la preparación de ACTH, péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en el presente documento, se puede evaluar por la determinación de la gravedad o duración de los temblores. En algunos de los métodos descritos en el presente documento, a continuación de la administración de ACTH a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA, la eficacia terapéutica de un régimen de dosificación de la preparación de ACTH, péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en el presente documento, se puede evaluar por la determinación de la gravedad y/o duración de la parálisis, y/o evaluación de la propagación de la parálisis.

20 En algunos de los métodos descritos en el presente documento, a continuación de la administración de ACTH a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA, la eficacia terapéutica de un régimen de dosificación de la preparación de ACTH, péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en el presente documento, se puede evaluar por la determinación de la actuación muscular o motora. Ejemplos de dichos ensayos incluyen, por ejemplo, el ensayo de actuación en barra rotatoria en ratones: La coordinación motora se evalúa midiendo la cantidad de tiempo en la que los ratones permanecen en la barra rotatoria (a 16 rpm). El ensayo de reflejo postural se lleva a cabo esencialmente como describen Bederson et al., Stroke, 1986, 17, 472-476 para examinar la fuerza de las extremidades traseras en ratones. En el ensayo de pantalla que sirve como indicador de la fuerza muscular en general, se coloca un animal en una pantalla posicionada horizontalmente con rejilla. La pantalla se rota entonces a la posición vertical y se mide la cantidad de tiempo antes de que el animal caiga.

30 En algunos de los métodos descritos en el presente documento, a continuación de la administración de ACTH a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA, el efecto terapéutico de un régimen de dosificación de la preparación de ACTH, péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en el presente documento, se puede evaluar por la determinación de la reducción de macrófagos en el nervio ciático.

35 En algunos de los métodos descritos en el presente documento, a continuación de la administración de ACTH a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA, la eficacia terapéutica de un régimen de dosificación de la preparación de ACTH, péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en el presente documento, se puede evaluar por la determinación de la reducción en la expresión de ciertos genes.

45 En algunos de los métodos descritos en el presente documento, a continuación de la administración de ACTH a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA, la eficacia terapéutica de un régimen de dosificación de la preparación de ACTH, péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en el presente documento, se puede evaluar por la determinación de la reducción de la astrocitosis y microgliosis.

50 En algunos de los métodos descritos en el presente documento, a continuación de la administración de ACTH a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA, la eficacia terapéutica de un régimen de dosificación de la preparación de ACTH, péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en el presente documento, se puede evaluar por la determinación de la activación de genes co-estimulantes en ciertas poblaciones de pacientes (por ejemplo, los genes co-estimulantes y/o rutas descritos en Lincecum et al. in Nature Genetics, Advanced Online Publication 28 de marzo de 2010).

55 En algunos de los métodos descritos en el presente documento, a continuación de la administración de ACTH a un individuo diagnosticado de, sospechoso de tener o predispuesto a la ELA, la eficacia terapéutica de un régimen de dosificación de la preparación de ACTH, péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, como se describe en el presente documento, se puede evaluar por la determinación de la expresión de genes regulados positivamente en las rutas co-estimulantes, que sirve como biomarcador de la progresión de la enfermedad y/o el efecto de cualquier terapia descrita en el presente documento.

Régimen de dosificación

65 En algunos de los métodos de tratamiento de la ELA descritos anteriormente, la primera dosis y una o más dosis posteriores de ACTH o un fragmento, análogo, complejo o agregado de la misma, o cualquier combinación de los

mismos, se pueden administrar en un régimen de dosificación que sea un régimen de dosificación pulsado (por ejemplo, el calendario de dosificación produce niveles de ACTH crecientes pronto en el intervalo de dosificación seguido por un periodo libre de dosis prolongado). En alguno de los métodos de tratamiento de la ELA descritos anteriormente, la primera dosis y la una o más dosis posteriores de ACTH o un fragmento, análogo, complejo o agregado de la misma, o cualquier combinación de los mismos, se puede administrar en un régimen de dosificación que no es continuo (es decir, los intervalos entre dosis son impares). En algunos de los métodos de tratamiento de la ELA descritos anteriormente, la primera dosis y la una o más dosis posteriores de ACTH o el fragmento, análogo, complejo o agregado de la misma, o cualquier combinación de los mismos, se pueden administrar en un régimen de dosificación que es un régimen de dosificación que es continuo.

La primera dosis se puede administrar al detectar uno o más síntomas de la ELA y/o una mutación en el gen SOD1. La primera dosis se puede administrar al detectar un exceso de los niveles de glutamato en el LCR y/o la disminución de la expresión de los receptores del VEGF en las neuronas motoras y/o los cuerpos de Bunina en las neuronas motoras. La una o más dosis posteriores se pueden administrar cada día, día sí día no, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada 5 días, cada 6 días, una vez a la semana, cada dos semanas, cada tres semanas, una vez al mes, cada seis semanas, cada dos meses, cada tres meses, cada cuatro meses, cinco meses, cada seis meses o cualquier combinación de las mismas.

El régimen de dosificación comprende dosis que pueden producir la disminución de niveles de fármaco pronto en el intervalo de dosificación seguido por un intervalo libre de dosis prolongado. El régimen de dosificación puede comprender una primera dosis, una serie de dosis posteriores, seguido por un descanso del fármaco, y luego, una o más series de dosis que son las mismas o diferentes de la primera serie de dosis. A modo solamente de ejemplo, en un régimen de dosificación, los métodos de tratamiento de la ELA descritos anteriormente comprenden la administración de ACTH o un fragmento, análogo, complejo o agregado de la misma, o cualquier combinación de los mismos, y comprende una primera dosis de 80 UI, luego una dosis una vez al día de 20 UI durante tres días, seguido por una dosis de 40 UI cada semana durante un mes, seguido por un descanso del fármaco durante tres meses, y luego una segunda serie de dosis que comprende una primer dosis de 60 UI, luego una dosis diaria de una vez de 20 UI durante tres días, seguido por una dosis de 40 UI cada semana durante un mes, seguido por un descanso de dosis durante 3 meses.

Un régimen de dosificación puede comprender la dosificación que produce niveles crecientes de fármaco temprano en el intervalo de dosificación seguido por un periodo libre de dosis prolongado. A modo solamente de ejemplo, en un régimen de dosificación, los métodos de tratamiento de la ELA descritos anteriormente comprenden la administración de ACTH o un fragmento, análogo, complejo o agregado de la misma, o cualquier combinación de los mismos, y comprende una primera dosis de 20 UI, una segunda dosis de 20 UI, en la misma semana, luego una dosis de 40 UI dos veces a la semana, luego 40 UI mes sí mes no durante 3 meses.

Una primera dosis de ACTH o un fragmento, análogo, complejo o agregado de la misma, o cualquier combinación de los mismos, puede estar entre aproximadamente 10 UI, 20 UI, 30 UI, 40 UI, 50 UI, 60 UI, 70 UI, 80 UI a aproximadamente 50 UI, 60 UI, 70 UI, 80 UI, 90 UI, 100 UI, 110 UI, 120 UI, 130 UI, 140 UI, 150 UI o 200 UI. Una primera dosis de ACTH o un fragmento, análogo, complejo o agregado de la misma, o cualquier combinación de los mismos, puede estar entre aproximadamente 10 UI a aproximadamente 200 UI, entre aproximadamente 10 UI a aproximadamente 150 UI, entre aproximadamente 10 UI a aproximadamente 100 UI, entre aproximadamente 10 UI a aproximadamente 80 UI, entre aproximadamente 10 UI a aproximadamente 60 UI, o entre aproximadamente 10 UI a aproximadamente 40 UI. Una primera dosis de ACTH o un fragmento, análogo, complejo o agregado de la misma, o cualquier combinación de los mismos, puede estar entre aproximadamente 10 UI a aproximadamente 200 UI, entre aproximadamente 20 UI a aproximadamente 200 UI, entre aproximadamente 40 UI a aproximadamente 200 UI, entre aproximadamente 40 UI a aproximadamente 150 UI, entre aproximadamente 40 UI a aproximadamente 100 UI, entre aproximadamente 40 UI a aproximadamente 80 UI, o entre aproximadamente 40 UI a aproximadamente 60 UI. Una primera dosis de ACTH o un fragmento, análogo, complejo o agregado de la misma, o cualquier combinación de los mismos, puede estar entre aproximadamente 20 UI a aproximadamente 200 UI, entre aproximadamente 60 UI a aproximadamente 150 UI, entre aproximadamente 60 UI a aproximadamente 100 UI, o entre aproximadamente 60 UI a aproximadamente 80 UI.

La una o más dosis posteriores de ACTH o un fragmento, análogo, complejo o agregado de la misma, o cualquier combinación de los mismos, pueden estar entre aproximadamente 10 UI, 20 UI, 30 UI, 40 UI, 50 UI, 60 UI, 70 UI, 80 UI a aproximadamente 50 UI, 60 UI, 70 UI, 80 UI, 90 UI, 100 UI, 110 UI, 120 UI, 130 UI, 140 UI, 150 UI o 200 UI. La una o más dosis posteriores de ACTH o un fragmento, análogo, complejo o agregado de la misma, o cualquier combinación de los mismos, pueden estar entre aproximadamente 10 UI a aproximadamente 200 UI, entre aproximadamente 10 UI a aproximadamente 150 UI, entre aproximadamente 10 UI a aproximadamente 100 UI, entre aproximadamente 10 UI a aproximadamente 80 UI, entre aproximadamente 10 UI a aproximadamente 60 UI, o entre aproximadamente 10 UI a aproximadamente 40 UI. La una o más dosis posteriores de ACTH o un fragmento, análogo, complejo o agregado de la misma, o cualquier combinación de los mismos, pueden estar entre aproximadamente 20 UI a aproximadamente 200 UI, entre aproximadamente 20 UI a aproximadamente 150 UI, entre aproximadamente 20 UI a aproximadamente 100 UI, entre aproximadamente 20 UI a aproximadamente 80 UI, entre aproximadamente 20 UI a aproximadamente 60 UI, o entre aproximadamente 20 UI a aproximadamente 40 UI.

El péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, puede administrarse a un individuo que lo necesite en una cantidad suficiente para proporcionar niveles de secreción de cortisol en el plasma entre aproximadamente 1,1 a aproximadamente 10 veces, 1,1 a aproximadamente 8 veces, 1,1 a aproximadamente 6 veces, 1,1 a aproximadamente 4 veces, entre aproximadamente 1,1 a aproximadamente 3 veces, entre aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2 veces, entre aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1.5 veces los niveles de secreción de cortisol en el plasma de un individuo normal aproximadamente a las 8 am. El péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, puede administrarse a un individuo que lo necesite en una cantidad suficiente para proporcionar niveles de secreción de cortisol en el plasma entre aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4 veces, entre aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 veces, o entre aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2 veces, los niveles de secreción de cortisol en el plasma de un individuo normal aproximadamente a las 8 am.

El péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, puede administrarse a un individuo que lo necesite en una cantidad suficiente para proporcionar niveles de secreción de cortisol en el plasma entre aproximadamente 1,1 a aproximadamente 10 veces, 1,1 a aproximadamente 8 veces, 1,1 a aproximadamente 6 veces, 1,1 a aproximadamente 4 veces, entre aproximadamente 1,1 a aproximadamente 3 veces, entre aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2 veces, entre aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1.5 veces los niveles de secreción de cortisol en el plasma antes de la administración del péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos. El péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, puede administrarse a un individuo que lo necesite en una cantidad suficiente para proporcionar niveles de secreción de cortisol en el plasma entre aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4 veces, entre aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 veces, o entre aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2 veces, los niveles de secreción de cortisol en el plasma antes de la administración del péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos.

El péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, se puede administrar en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de cortisol en el plasma entre aproximadamente 1,5 a aproximadamente 120 mg/100 ml durante al menos 24 horas después de la administración. El péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, se puede administrar en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de cortisol en el plasma entre aproximadamente 1,5 a aproximadamente 60 mg/100 ml durante al menos 24 horas después de la administración. El péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, se puede administrar en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de cortisol en el plasma entre aproximadamente 1,5 a aproximadamente 30 mg/100 ml durante al menos 24 horas después de la administración.

Cuando la afección del paciente no mejora con la administración de un régimen de dosificación que se describe en el presente documento, a discreción del médico el péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, se administra opcionalmente de manera crónica, es decir, durante un periodo de tiempo extendido, que incluye completamente la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o controlar o limitar de otra manera los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

En el caso en el que el estado del paciente no mejor, a la discreción del médico la administración del péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, se da opcionalmente continuamente; de manera alternativa, la dosis del péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, que se va a administrar se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante una cierta cantidad de tiempo (es decir, un "descanso del fármaco"). La duración del descanso del fármaco opcionalmente varía entre 2 días y un año, incluyendo a modo solamente de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días, o 365 días. La reducción de la dosis durante el descanso del fármaco incluye desde un 10 %-100 %, incluyendo a modo solamente de ejemplo, un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 100 %.

Una vez que se produzca la mejoría de las afecciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si fuera necesario. Posteriormente, se reduce la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, a un nivel al que se mantenga la mejoría de la enfermedad, trastorno o afección. Los pacientes pueden necesitar un tratamiento intermitente en una base de largo plazo con cualquier recidiva de los síntomas.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento están en forma de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. En la forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la dosificación unitaria está en forma de un paquete que contiene cantidades separadas de la formulación. Ejemplos no limitantes son comprimidos o cápsulas empaquetados, polvos en viales o ampollas, o una suspensión o solución inyectable en ampollas. En algunas realizaciones, las composiciones en suspensión acuosa

se envasan en recipientes de dosis única que no se pueden volver a cerrar. De manera alternativa se utilizan recipientes multidosis que se pueden volver a cerrar. En algunas de dichas realizaciones, se incluye opcionalmente un conservante en la composición. A modo solamente de ejemplo, las formulaciones para inyección intramuscular están presentes en forma de dosificación unitaria, que incluyen, pero no se limitan a ampollas, o en recipientes multidosis, con un conservante añadido.

La toxicidad y eficacia terapéutica de dicho régimen terapéutico se determinan opcionalmente en cultivos celulares o en animales experimentales, que incluyen, pero no se limitan a, la determinación de la DL50 (la dosis letal para el 50 % de la población), y la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, que se expresa entre la relación entre la DL50 y la DE50. El péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, que presentan altos índices terapéuticos son los preferidos. Los datos obtenidos de los ensayos en cultivos celulares y estudios en animales (por ejemplo, los estudios en ratones G93A SOD1 como modelo animal para la ELA) se utiliza opcionalmente en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en los seres humano. La dosificación de dicho péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, se basa preferentemente en un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE50 con mínima toxicidad. La dosificación varía opcionalmente en este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

Terapia de combinación

En alguno de los métodos y regímenes de dosificación descritos anteriormente, el péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, se administran en combinación con otros agentes que incluyen, y no se limitan a riluzol, ceftriaxona, metilcobalamina, Aeolus 10150, edaravona, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento insulínico (IGF), Atorvastatin, carbonato de litio, Avancier 07-ACR-123 (Zenvia®), SB-509, Talampanel, Talidomida, Arimoclomol, Olanzapina, KNS-760704, memantina, tamoxifeno, ONO-2506P0, MCI-186, pioglitazona, ALS-357, monohidrato de creatina, TCH346, toxina botulínica tipo B, ácido tauroursodeoxicólico, Dronabinol, coenzima Q10, YAM80, Olesoxima, escitalopram (Lexapro®), fenilbutirato sódico, ISIS 333611, factor estimulante de granulocitos, factor de crecimiento neuronal (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofina 3 (NT3), factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), R(+) dihidrocloruro monohidrato de pramipexol, valproato sódico, AVP-923, sNN0029, globulina antitumoral, ciclosporina, corticosteroides, modafinil.

En algunos de los métodos y regímenes de dosificación descritos anteriormente, el péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, se administra en combinación con agentes que se utilizan para tratar los síntomas de la ELA tal como fatiga, salivación excesiva, dolor, depresión, excesivas flemas o estreñimiento. En algunos de los métodos y regímenes de dosificación descritos anteriormente, el péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, se administra en combinación con dispositivos tales como electrodos intramusculares diafragmáticos o implantes de marcapasos diafragmático. En algunos de los métodos y regímenes de dosificación descritos anteriormente el péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, se administra en combinación con un ARNip (por ejemplo, un ARNip específico para el gen SOD1 mutado) o un anticuerpo. El ARNip se puede suministrar utilizando cualquier método adecuado incluyendo y no limitado a métodos de suministro en vector. En algunos de los métodos y regímenes de dosificación descritos anteriormente, el péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, se administra en combinación con un trasplante de células madre (por ejemplo, por infusión intramedular de células madre de médula ósea).

En la terapia de combinación, el péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, y el segundo agente terapéutico se puede administrar simultáneamente. En la terapia de combinación, el péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, y el segundo agente terapéutico se puede administrar en serie en cualquier orden. En la terapia de combinación, el péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, y el segundo agente terapéutico se puede administrar en intervalos diferentes. A modo solamente de ejemplo, un segundo agente terapéutico se administra después de terminar el régimen de dosificación que comprende la administración del péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos.

Formulaciones farmacéuticas

Se proporcionan en el presente documento, en ciertas realizaciones, composiciones que comprenden al menos un péptido de ACTH, en el que el péptido de ACTH es como se describe en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas se formulan utilizando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que incluyen excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento del péptido de ACTH en preparaciones que se utilizan farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración escogida. Se encuentra

un sumario de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Eahston, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999).

Se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que incluyen el péptido de ACTH, y un diluyente(s), excipiente(s), o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable. Además, el péptido de ACTH se administra opcionalmente como composiciones farmacéuticas en las que se mezcla con otros ingredientes activos, como en una terapia de combinación. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen otros agentes, vehículos, adyuvantes medicinales o farmacéuticos, al es como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica, y/o tampones. Además, las composiciones farmacéuticas también contienen otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Una composición farmacéutica, como se utiliza en el presente documento, se refiere a una mezcla del péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes suspensores, agentes aglutinantes, y/o excipientes. En algunas realizaciones las composiciones farmacéuticas comprenden una preparación de ACTH (por ejemplo, un péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, y cualquier otra proteína y/u otras sustancias que están presentes en un extracto de pituitaria homogeneizado obtenido de una fuente animal apropiada) y otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes suspensores, agentes aglutinantes, y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del péptido de ACTH a un organismo. En la práctica de los métodos de tratamiento o uso proporcionado en el presente documento, se administrar un péptido de ACTH en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una afección, enfermedad o trastorno que se va a tratar. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. La dosis y régimen de dosificación varía dependiendo de la gravedad y estadio de la afección, la edad y la salud relativa de un individuo, la potencia del péptido de ACTH utilizado y otros factores. El péptido de ACTH se utiliza opcionalmente únicamente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran opcionalmente a un individuo por múltiples vías de administración, que incluyen pero no se limitan a, las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intratecal), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, dispersiones acuosas líquidas, dispersiones auto emulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de fusión rápida, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación demorada, formulaciones de liberación extendida, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas, y mezclas de formulaciones de liberación inmediata y controlada.

Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un péptido de ACTH como principio activo en forma de ácido libre o base libre. o una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidos como polimorfos), así como metabolitos activos del péptido de ACTH que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, el péptido de ACTH existe como tautómeros y/o isómeros rotacionales. Todos los tautómeros y/o isómeros rotacionales se incluyen en el alcance de las realizaciones presentadas en el presente documento. Adicionalmente, el péptido de ACTH existe en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como el agua, etanol. Las formas solvatadas del péptido de ACTH presentados en el presente documento también se considera que se desvelan en el presente documento. En algunas realizaciones, el péptido de ACTH existe como un complejo con iones metálicos. Las formas que forman complejos con iones metálicos del péptido de ACTH presentado en el presente documento, también se considera que se desvelan en el presente documento.

"Materiales de vehículo" incluyen cualquier excipiente utilizado comúnmente en farmacia y se debería seleccionar basándose a la compatibilidad con el péptido de ACTH desvelado en el presente documento, y las propiedades del perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los materiales de vehículo ejemplares incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes suspensores, agentes de desintegración, agentes de carga, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes.

Además, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, que incluyen un péptido de ACTH se formulan en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo pero sin limitarse a, dispersiones acuosas orales, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas, suspensiones, para ingestión oral por un paciente que se va a tratar, formas de dosificación oral sólidas, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulación de liberación extendida, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas, y mezclas de formulaciones de liberación controlada y liberación inmediata.. En algunas realizaciones, una formulación que comprende un péptido de ACTH es una dispersión farmacológica sólida.

Una dispersión sólida es una dispersión de uno o más principios activos en un vehículo o matriz inerte en estado sólido preparado por métodos de mezclado (o fusión), solvente, o métodos de fusión-solvente (Chiou y Riegelman, Journal of Pharmaceutical Sciences, 60, 1281 (1971)). La dispersión de uno o más principios activos en un diluyente sólido se consigue sin mezcla mecánica. Las dispersiones sólidas se llaman también dispersiones en estado sólido.

5 En algunas realizaciones, cualquier péptido de ACTH se formula como una dispersión seca en pulverizador (SDD). Un SDD es una dispersión molecular en fase amorfa única de un fármaco en una matriz polimérica. Es una solución sólida preparada para disolver el fármaco y un polímero en un disolvente (por ejemplo, acetona, metanol) y la solución secada por pulverización. El disolvente se evapora rápidamente de las gotas que rápidamente solidifican el polímero y la mezcla de fármacos atrapando el fármaco en forma amorfa como una dispersión molecular amorfa. En algunas realizaciones, dichas dispersiones amorfas se cargan en cápsulas y/o se constituyen en polvos para reconstrucción. La solubilidad de un fármaco comprende SDD es mayor que la solubilidad de una forma cristalina de un fármaco o una forma amorfa no SDD de un fármaco. En algunos de los métodos descritos en el presente documento, el péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación del mismo, se administran como SDD constituidos en formas de dosificación apropiadas descritas en el presente documento.

Las preparaciones farmacéuticas para su uso oral se obtienen opcionalmente mezclando uno o más excipientes sólidos con un péptido de ACTH, opcionalmente cribando la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato cálcico. Si se desea, se añaden agentes desintegrantes, tales como croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como el alginato sódico. Un profármaco del péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, se puede utilizar en preparaciones para uso oral.

Los núcleos de gragea se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este fin, se utilizan en general soluciones de azúcar concentradas, que contienen opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones laqueantes, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas disolventes. Se añaden opcionalmente colorantes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos y grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

35 En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas desveladas en el presente documento están en forma de un comprimido, incluyendo un comprimido en suspensión, un comprimido de fusión rápida, un comprimido de desintegración masticable, una comprimido de desintegración rápida, un comprimido efervescente, o una cápsula), una píldora, un polvo (incluyendo un polvo estéril empaquetado, un polvo dispensable, o un polvo efervescente) una cápsula (que incluye tanto cápsulas duras como blandas, por ejemplo, cápsulas fabricadas a partir de gelatina derivada de animales o HPMC derivada de plantas, o "cápsulas espolvoreables"), dispersión sólida, solución sólida, forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación pulsátil, formas de dosificación multiparticulada, aglomerados, gránulos, o un aerosol. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de un polvo. En otras realizaciones más, la formulación farmacéutica está en forma de comprimido, incluyendo pero sin limitarse a un comprimido de fusión rápida. Adicionalmente las formulaciones farmacéuticas de un péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, se administra opcionalmente como una única cápsula o en una forma de dosificación de múltiples cápsulas. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica se administra en dos, o tres, o cuatro, cápsulas o comprimidos.

50 Las formas de dosificación pueden incluir formulaciones microencapsuladas. Pueden estar presentes uno o más de otros materiales compatibles en el material de microencapsulación. Los materiales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, modificadores del pH, facilitadores de la erosión, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes saborizantes, y materiales de vehículo tales como aglutinantes, agentes suspensores, agentes de desintegración, agentes de carga, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, y diluyentes.

Los materiales de microencapsulación ejemplares útiles para retrasar la liberación de las formulaciones que incluyen un péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, incluyen, pero no se limitan a éteres de hidroxipropilcelulosa (HPC) tal como KluCEL® o Nisso HPC, éteres de hidroxipropilcelulosa poco sustituidos (L-HPC), éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) tal como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolosa SR, Metocel®-E, Opadri IS, PrimaFlo, Benecel MP824, y Benecel MP843, polímeros de metilcelulosa tal como Metocel®-A, estearato de hidroxipropilmetilcelulosa acetato Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) y Metolosa®, Etilcelulosas (EC) y mezclas de los mismos tal como E461, Etocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, alcohol Polivinílico (PVA) tal como Opadri AMB, hidroxietilcelulosas tal como Natrosol®, carboximetilcelulosas y sales de carboximetilcelulosas (CMC) tal como Aqualon®-CMC, alcohol polivinílico y co-polímeros de polietilenglicol tal como Kolicoat IR®, monoglicéridos (Myverol), triglicéridos (KLX), polietilenglicoles, almidón alimentario modificado, polímeros acrílicos y mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa tal como Eudragit® EP0, Eudragit®

L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D, y Eudragit® NE 40D, ftalato de celulosa acetato, sepifilms tal como mezcla de HPMC y ácido esteárico, ciclodextrinas, y mezclas de estos materiales.

- 5 Las formas farmacéuticas de dosificación oral incluyen las formulaciones descritas en el presente documento, que incluyen un péptido de ACTH, se formulan adicionalmente de manera opcional para proporcionar una liberación controlada (también conocida como liberación modificada) del péptido de ACTH. Como se utiliza en el presente documento, una liberación modificada o controlada se refiere a la liberación del péptido de ACTH de una forma de dosificación en el que se incorporan de acuerdo con un perfil deseado a lo largo de un periodo de tiempo extendido.
- 10 Dichos perfiles de liberación modificada y/o controlada incluyen, por ejemplo, la liberación sostenida, la liberación prolongada, la liberación pulsátil, y los perfiles de liberación retardada. Al contrario que con las composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada o modificada permiten el suministro de un agente a un individuo durante un periodo de tiempo extendido de acuerdo con un perfil predeterminado. Dichas tasas de liberación proporcionan niveles de péptido de ACTH durante un periodo extendido de tiempo y de esta manera
- 15 proporciona un periodo más largo de respuesta farmacológica mientras que se minimizan los efectos secundarios en comparación con las formas de dosificación de liberación rápida convencionales. Dichos periodos de respuesta más largos proporcionan muchos beneficios inherentes que no se consiguen con las preparaciones de liberación inmediata de acción corta.
- 20 En otras realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento, que incluyen el péptido de ACTH, se suministran utilizando una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata en momentos predeterminados después de un lapso de tiempo o sitios específicos. Las formas de dosificación pulsátil que incluyen las formulaciones descritas en el presente documento, que incluyen un péptido de ACTH, se administran opcionalmente utilizando una variedad de formulaciones pulsátiles
- 25 que incluyen, pero no se limitan a, las descritas en las Pat. de EE. UU. N.º 5.011.692, 5.017.381, 5.229.135, y 5.840.329. Otras formas de liberación pulsátil adecuadas para su uso con las presentes formulaciones incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, las Pat. de EE. UU. N.º 4.871.549, 5.260.068, 5.260.069, 5.508.040, 5.567.441 y 5.837.284.
- 30 En realizaciones adicionales, las formulaciones descritas en el presente documento, que incluyen un péptido de ACTH, se suministran como formulaciones de liberación inmediata (por ejemplo, por vía intravenosa).

Realizaciones adicionales incluyen la administración oral de un péptido de ACTH. La administración oral está opcionalmente en forma de una forma de dosificación sólida (por ejemplo, una cápsula de gelatina), o forma de dosificación líquida. Las formas de dosificación líquida para la administración oral son opcionalmente suspensiones acuosas seleccionadas de entre el grupo que incluye, pero no se limita a, dispersiones acuosas orales, emulsiones, soluciones, elixires, geles, y jarabes farmacéuticamente aceptables. Véase, por ejemplo, Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2ª Ed., pp. 754-757 (2002). Además de la ACTH, las formas de dosificación líquida incluyen opcionalmente aditivos, tales como: (a) agentes desintegrantes; (b) agentes dispersantes; (c) agentes humectantes; (d) al menos un conservante, (e) agentes que aumentan la viscosidad, (f) al menos un agente edulcorante, y (g) al menos un agente saborizante. En algunas realizaciones, las dispersiones acuosas incluyen

35 adicionalmente un inhibidor de formación de cristales.

40

En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento son sistemas de suministro farmacológico de auto emulsionante (SEDDS). Las emulsiones son dispersiones de una fase inmiscible en otra, habitualmente en forma de gotas. Generalmente, las emulsiones se crean por una dispersión mecánica vigorosa. El SEDDS, en oposición a las emulsiones o micro emulsiones, forman emulsiones espontáneamente cuando se añaden a un exceso de agua sin ninguna dispersión o agitación mecánica externa. Una ventaja del SEDDS es que solo se necesita un ligero mezclado para distribuir las gotas por toda la solución. Adicionalmente, el agua o la fase acuosa se añade opcionalmente justo antes de la administración, lo que asegura la estabilidad de un ingrediente activo hidrófobo o inestable. Por lo tanto, el SEDDS proporciona un sistema de suministro eficaz para el suministro oral y parenteral de ingredientes activos hidrófobos. En algunas realizaciones, el SEDDS proporciona mejoras en la biodisponibilidad de ingredientes activos hidrófobos. Los métodos de producción de formas de dosificación auto emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, las Pat. de EE. UU. N.º 5.858.401, 6.667.048, y 6.960.563.

45

50

55

Las formulaciones intranasales adecuadas incluyen las descritas en, por ejemplo, las Pat. de EE. UU. N.º 4.476.116, 5.116.817 y 6.391.452. Las formas de dosificación nasal contienen en general grandes cantidades de agua además del principio activo. Están presentes opcionalmente cantidades menores de otros ingredientes tales como

60 ajustadores del pH, agentes emulsionantes o dispersantes, conservantes, tensioactivos, agentes gelificantes, o agentes tampón y otros agentes estabilizantes y solubilizantes.

Para la administración por inhalación, la ACTH está opcionalmente en forma de aerosol, rocío o polvo. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverizador en aerosol a partir de recipientes presurizados o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorofluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de

65

5 carbono, u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se determina proporcionado una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, tales como, solamente a modo de ejemplo, de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador se formulan para que contengan una mezcla de polvo del péptido de ACTH o un fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo. o cualquier combinación de los mismos, y una base en polvo adecuada tales como lactosa o almidón.

10 Las formulaciones bucales incluyen un péptido de ACTH que incluyen, pero no se limitan a, las Pat de EE. UU. N.º 4.229.447, 4.596.795, 4.755.386, y 5.739.136. Además, las formas de dosificación bucal que se describen en el presente documento incluyen adicionalmente de manear opcional un vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable) que también sirve para adherir la forma de dosificación a la mucosa bucal. La forma de dosificación bucal se fabrica de manera que se erosiona gradualmente durante un periodo de tiempo predeterminado, en el que el suministro del péptido de ACTH se proporciona esencialmente completo. El suministro del fármaco bucal evita las desventajas que se encuentran con la administración oral del fármaco, por ejemplo, absorción lenta, degradación del agente activo por los fluidos presentes en el tracto gastrointestinal y/o inactivación de primer pasaje por el hígado. El

15 vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable) comprende generalmente polímeros hidrófilos (hidrosolubles o hidro-hinchable) que se adhieren a la superficie húmeda de la mucosa bucal. Ejemplos de vehículos poliméricos útiles en el presente documento incluyen polímeros de ácido acrílico y copolímeros, por ejemplo, los que se conocen como "carbómeros " (Carbopol®), que se puede obtener en B. F. Goodrich, es uno de dichos polímeros). Otros componentes también se incorporan en las formas de dosificación bucal descritas en el presente documento que

20 incluyen, pero no se limitan a, desintegrantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, saborizantes, colorantes, conservantes. Para la administración bucal o sublingual, las composiciones tienen opcionalmente la forma de comprimidos, pastillas para chupar, o geles formulados de manera convencional.

25 Las formulaciones transdérmicas de un péptido de la ACTH se administran, por ejemplo, mediante lo descrito en las Pat. de EE. UU. N.º 3.598.122, 3.598.123, 3.710.795, 3.731.683, 3.742.951, 3.814.097, 3.921.636, 3.972.995, 3.993.072, 3.993.073, 3.996.934, 4.031.894, 4.060.084, 4.069.307, 4.077.407, 4.201.211, 4.230.105, 4.292.299, 4.292.303, 5.336.168, 5.665.378, 5.837.280, 5.869.090, 6.923.983, 6.929.801 y 6.946.144.

30 Las formulaciones transdérmicas descritas en el presente documento incluyen al menos tres componentes: (1) una formulación de un péptido de ACTH; (2) un potenciador de la penetración; y (3) un adyuvante acuoso. Además, las formulaciones transdérmicas incluyen componentes tales como, pero sin limitarse a, agentes gelificantes, cremas y bases de ungüento. En otras realizaciones, la formulación transdérmica incluye adicionalmente un sustrato de material tejido o no tejido para aumentar la absorción y evitar la eliminación de la formulación transdérmica de la piel. En otras realizaciones, las formulaciones transdérmicas descritas en el presente documento mantienen un estado

35 saturado o super saturado para promover la difusión dentro de la piel.

40 En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica de un péptido de ACTH emplea dispositivos de suministro transdérmico y parches de suministro transdérmico y son emulsiones lipófilos o tampones, soluciones acuosas, disueltos y/o dispersos en un polímero o un adhesivo. Dichos parches se construyen opcionalmente por suministro continuo, pulsátil, o según demanda de los agentes farmacéuticos. Adicionalmente, el suministro transdérmico del péptido de ACTH se consigue opcionalmente mediante, por ejemplo, parches iontoforéticos. Adicionalmente, los parches transdérmicos proporcionan un suministro controlado del péptido de ACTH. La tasa de absorción se enlentece opcionalmente utilizando membranas de que controlan la velocidad o atrapando el péptido de ACTH en una matriz de polímero o gel. Por el contrario, los aumentadores de absorción se

45 utilizan para aumentar la absorción. Un aumentador de absorción o vehículo incluye disolventes farmacéuticamente absorbibles para ayudar al paso a través de la piel. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje compresivo que comprende un miembro de sustrato, un depósito que contiene el péptido de ACTH, opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de velocidad controlada para suministrar el péptido de ACTH en la piel del huésped con una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo

50 prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las formulaciones que incluyen una ACTH adecuada para inyección intramuscular, intratecal, subcutánea, o intravenosa incluyen soluciones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, y polvos estériles para la reconstrucción en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes, excipientes acuosos y no acuosos adecuados incluyen el agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y cremofor), mezclas adecuadas de las mismas, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo. La fluidez apropiada se mantiene, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como la lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones, y por el uso de tensioactivos. Las formulaciones

60 adecuadas para la inyección subcutánea también contienen aditivos opcionales tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes, y dispersantes.

Para las inyecciones intravenosas, un péptido de ACTH se formula opcionalmente en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como la solución de Hank, solución de Ringer, o tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosa, se utilizan penetrantes apropiados para atravesar la barrera en la formulación. Para otras inyecciones parenterales incluyendo las inyecciones intratecal e intramuscular,

65

las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas, preferentemente con tampones o excipientes fisiológicamente compatibles.

5 Las inyecciones parenterales implican opcionalmente la inyección en embolada o la infusión continua. Las formulaciones para inyección se presentan opcionalmente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en el presente documento está en forma de inyección parenteral adecuada como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos, y contienen agentes de formulación tales como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas del péptido de ACTH en forma hidrosoluble. Adicionalmente, las suspensiones del péptido de ACTH se preparan opcionalmente según sea apropiado en suspensiones para inyección oleosas.

15 En algunas realizaciones, el péptido de ACTH se administra por vía tópica y se formula en una variedad de composiciones que se administran por vía tópica, tal como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, bastoncillos medicados, bálsamos, cremas o ungüentos. Dichas composiciones farmacéuticas contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes que aumentan la tonicidad, tampones y conservantes.

20 El péptido de ACTH se formula también opcionalmente en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina, o enemas de retención, que contienen bases convencionales de supositorio tales como manteca de coco u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona y PEG. En las formas de supositorios de las composiciones, la cera de baja fusión tales como, pero sin limitarse a, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de coco se funde primero.

25 Ejemplos

Ejemplo 1: Ensayo *in vivo* en ratas para la mejora de la regeneración del nervio motor

30 Se mantuvieron ratas Sprague Dawley machos de 125-150 g de peso en un ciclo de 12 h de luz: 12 h de oscuridad y se les suministró rat chow y agua ad libitum. Los animales se dividieron en 3 grupos: (1) intactas; (2) controles desnervados que recibieron 0,2 ml de solución salina IP 3 h después de la denervación por aplastamiento y a partir de entonces cada 48 h hasta un día antes de los registros electromecánicos; (3) 3 h después de la denervación por aplastamiento, se trataron con una primera dosis de 20 UI de gel ACTHAR®, una dosis posterior de 20 UI de gel ACTHAR® en la misma semana, 40 UI de gel ACTHAR® dos veces a la semana y luego mes sí mes no durante tres meses.

El procedimiento de denervación se lleva a cabo como describen Strand et al. in Peptides, 1988, 9, 215-221. Los registros mecánicos y Actuación de unidad motora se determinaron como describen Strand et al.

40 La significación y diferencias entre los grupos se determina por medio de los análisis de varianza. La significación entre medias específicas se ensayó por el ensayo de Student Newman-Keuls. Una mejora en la tensión tetánica del músculo EDL es indicativa del efecto beneficioso de un régimen de dosificación pulsátil de gel ACTHAR®.

Ejemplo 2: Modelo animal de ELA para el ensayo de deficiencias neurológicas y supervivencia

45 Los ratones transgénicos que albergaban un alto número de copias del transgén con la mutación G93A de SOD1 humano se utilizaron en este estudio que es una modificación del estudio descrito por Feng et al., Neuroscience, 2008, 155, 567-572. Todos los ratones transgénicos se genotiparon por amplificación por PCR del ADN extraído de las colas para identificar la mutación de SOD1.

50 Los ratones se dividieron en los grupos del vehículo y tratamiento. El tratamiento con gel ACTHAR® se inició a los 30 días del nacimiento y se continuó hasta el estadio final. Se le dio a cada animal una primera dosis seguida por una dosis semanal posterior de gel ACTHAR®. Todos los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. Se llevaron a cabo ensayos de comportamiento durante el periodo de luz. Se llevaron a cabo distintos ensayos rutinariamente comenzando desde las 12 semanas de edad hasta su muerte.

60 Ensayo de actuación en barra rotatoria: Se evaluó la coordinación motora midiendo la cantidad de tiempo en la que los ratones se mantenían en la barra rotatoria (16 rpm). Se daban tres intentos a cada animal y se utilizaba la retención de tiempo más larga como medida de la competencia en la tarea. Las valoraciones de la evaluación eran: grado 0, > 180 s; grado 1, 60-180 s; grado 2, < 60 s; grado 3, caída de la barra antes de la rotación.

65 Ensayo de reflejo postural: Esto se lleva a cabo esencialmente como describen Bederson et al., Stroke, 1986, 17, 472-476 para examinar la fuerza de las extremidades anteriores. Las deficiencias se evalúan de la siguiente manera: grado 0, sin evidencia de parálisis; grado 1, flexión de la extremidad anterior con la suspensión de la cola; grado 2, disminución de la resistencia a la presión lateral (y flexión de extremidad anterior) sin movimientos en círculo; grado 3, mismo que el grado 2 pero con movimiento en círculo; grado 4, incapaz de caminar pero manteniendo el cuerpo

derecho; grado 5, parálisis completa.

Ensayo de pantalla: Este ensayo sirve como indicador de la fuerza muscular en general. El animal se coloca en una pantalla con rejilla posicionada horizontalmente. La pantalla se rota hasta la posición vertical. Las valoraciones de deficiencia son: grado 0, agarre a la pantalla con las garras delanteras más de 5 s; grado 1, se mantiene temporalmente en la pantalla sin caerse; grado 2, lo mismo que el grado 1 pero se cayendo en 5 s; grado 3, se cae instantáneamente.

Una mejora o estabilización en cualquiera de las valoraciones es indicativa del efecto terapéutico del gel ACTHAR®.

Ejemplo 3: Tratamiento de la ELA por la administración de inyecciones de gel ACTHAR®

Los ratones transgénicos D93A SOD1 (G1H, alta copia) – 16 animales de control y 56 animales tratados – se incluyeron en este estudio. Los animales de control se inyectaron con un 5 % de gelatina. Los animales se dividieron en grupos de 5-9 animales en los que cada grupo recibía inyecciones por vía intramuscular o subcutánea de gel ACTHAR® de la siguiente manera y como se muestra posteriormente en la Tabla 1; IM 120 U/kg en un intervalo de 2 días (es decir, días sí y día no); SC 120 U/kg en un intervalo de 2 días (es decir, día sí día no); SC 60 U/kg en un intervalo de 2 días (es decir, día sí día no); SC 60 U/kg en un intervalo de 7 días.

Tabla 1

Machos					Hembras				
5 % Gelatina	120 IM	120 SC	60 SC	60 SC, semanalmente	5 % Gelatina	120 IM	120 SC	60 SC	60 SC, semanalmente
8	7	9	6	5	8	7	9	8	5

Todos los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 h de luz/oscuridad. Se llevaron a cabo los ensayos de comportamiento durante el periodo de luz. Se llevaron a cabo distintos ensayos rutinariamente de temblores y parálisis comenzando desde las inyecciones de gel ACTHAR® hasta la muerte. La Figura 2 y Figura 3 muestra los resultados de estos ensayos.

La Tabla 2, Figura 2, Figura 3 y Figura 4 muestra que los animales tratados con gel ACTHAR® muestra un retraso en la aparición de temblores, y una tendencia a reducir la parálisis y aumentar la supervivencia. La Figura 5 muestra la disminución de la expresión y depósito de la SOD1 proteica en animales tratados en distintos tejidos cerebrales y de la médula espinal. La Figura 6 muestra la tinción del asta anterior del segmento lumbar de la médula espinal que ilustra la disminución de la expresión y depósito de la SOD1 proteica en animales tratados.

Tabla 2

Estadísticas clínicas			
Grupo de animales	Aparición/Temblores edad media	Parálisis de edad media	Estadio final de edad media
Control (16)	103	122	129
IM 120 (14)	109	120	127
SC 120(18)	116	126	130
SC 60 (14)	121	127	134
SC 60/W (10)	115	130	138
Rango logarítmico de significación p=	0,0001	0,0509	0,318
Rango logarítmico de tendencia p=	0,0001	0,0023	0,355

Ejemplo 4: Ensayo clínico para determinar el efecto de ACTH(1-17) en inyección intratecal en las evaluaciones de la tasa de supervivencia y escala de valoración funcional

Tipo de estudio: El fin de este ensayo clínico en Fase I es para evaluar la seguridad de la inyección intratecal de ACTH(1-17) en el tratamiento de Esclerosis Lateral Amiotrófica en los pacientes.

Diseño del estudio: Tratamiento, no aleatorio, de marcado abierto, no controlado, de asignación de grupo única, estudio de Seguridad/Eficacia.

Mediciones de resultados primarios:

Tasa de supervivencia [Marco temporal: Cada 3 meses]
Escala de valoración funcional [Marco temporal: Cada 3 meses]

5

Mediciones de resultados secundarios:

Escalas ALS-FRS, MRC y Norris [Marco temporal: Cada 3 meses]
Eventos adversos [Marco temporal: Cada 3 meses]
Inscripción estimada: 50

10

Elegibilidad:

Edades elegibles para el estudio: 20 años a 65 años
Géneros elegibles para el estudio: ambos
Se acepta voluntarios sanos: No

15

Criterios de inclusión:

20 El diagnóstico establecido siguiendo los criterios de la Federación Mundial de Neurología; Más de 6 y menos de 36 meses de evolución de la enfermedad; aparición medular de la enfermedad; más de 20 y menos de 65 años de edad; Capacidad Vital Forzada igual o superior al 50 %.; tiempo total de saturación de oxígeno < 90 % inferior al 2 % del tiempo de sueño; consentimiento informado firmado.

25 Criterios de exclusión:

Enfermedad neurológica o psiquiátrica concomitante; necesidad de nutrición parenteral o entérica mediante gastrotomía endoscópica percutánea o tubo nasogástrico; enfermedad sistémica concomitante; tratamiento con corticosteroides, inmunoglobulinas o inmunosupresores durante los últimos 12 meses; Inclusión en otros ensayos clínicos; incapacidad para entender el consentimiento informado.

30

Ejemplo 5: Ensayo clínico para determinar el efecto de la inyección intramuscular de ACTH en las valoraciones de tasa de supervivencia y escala de valoración funcional

35 Tipo de estudio: Este es un estudio de intervención de Fase II para investigar la eficacia y confirmar la seguridad de un régimen de dosificación pulsátil de gel ACTHAR® intramuscular en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) evaluando los cambios en las valoraciones de la tasa de supervivencia y escala de valoración funcional.

40 Diseño del estudio: Tratamiento, aleatorio, con ocultación doble (sujeto e investigador), control por placebo, asignación paralela, estudio de seguridad/eficacia.

Mediciones de resultados primarios:

Tasa de supervivencia [Marco temporal: Cada 3 meses]
Escala de valoración funcional [Marco temporal: Cada 3 meses]

45

Mediciones de resultados secundarios:

Ensayo muscular manual (MMT) [Marco temporal: Cada 3 meses]
Porcentaje de capacidad vital forzada prevista (%FVC) [Marco temporal: Cada 3 meses]
Eventos adversos [Marco temporal: Cada 3 meses]
Inscripción estimada: 360
Fármaco de intervención: gel ACTHAR®

50

55 Inyección intramuscular, gel ACTHAR®, una primera dosis de 20 UI, una segunda dosis de 20 UI en la misma semana, luego 40 UI dos veces a la semana durante una semana, luego 40 UI dos veces a la semana durante una semana, luego 40 UI mes sí mes no durante tres meses, durante 3,5 años.
Fármaco comparador Placebo: Placebo

60 Inyección intramuscular, gel ACTHAR®, dos veces a la semana durante dos semanas, luego mes sí mes no durante tres meses, durante 3,5 años.

Elegibilidad

Edades elegibles para el estudio: 20 años o mayor
Géneros elegibles para el estudio: Ambos aceptados

65

Voluntarios sanos: No

Criterios de inclusión:

- 5 Los pacientes que eran capaces de remitir un consentimiento informado escrito. Si los pacientes son capaces debidamente de consentir el estudio pero son incapaces de firmar (o fijar un sello) por sí mismos debido a la agravación de la afección de enfermedad, el consentimiento informado escrito se puede obtener de un representante legalmente autorizado que puede firmar en nombre de los pacientes después de confirmar la aceptación del paciente en su participación en el estudio. Los pacientes que tenían 20 años de edad o más en el momento de la obtención del consentimiento informado. Los pacientes que tienen ELA clínicamente definida, ELA clínicamente probable, o ELA clínicamente probable respaldada por el laboratorio como se especifica en los criterios diagnósticos revisados de Casa Airlie de El Escorial. Los pacientes que están en el estadio 1 o 2 de los criterios de gravedad para la ELA. Los pacientes con un periodo de tiempo de 3 años desde el inicio de la enfermedad al comienzo del periodo de observación. Los pacientes que pueden visitar el sitio del estudio para el tratamiento ambulatorio.

15 Criterios de exclusión:

- Los pacientes que se han sometido a traqueostomía. Pacientes que experimentan ventilación a presión positiva no invasiva. Pacientes cuyo porcentaje de capacidad vital forzada prevista (%FVC) es $\geq 60\%$. Los pacientes con múltiples perturbaciones de la conducción detectadas por el ensayo de condición nerviosa. Los pacientes con síntomas neurológicos debido a deficiencia de vitamina B12. Los pacientes que iniciaron recientemente una terapia con riluzol después de comenzar el periodo de observación. O los que recibieron un incremento de dosis o retomaron la administración de riluzole después de una titulación baja previa o parada. Los pacientes con incapacidad cognitiva, las mujeres embarazadas o mujeres con posibilidad de estar embarazadas. Los pacientes con enfermedad grave en el sistema renal, cardiovascular, hematológico, o hepático (a enfermedad grave se juzgará refiriéndose al "Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar" (MHLW) Notificación del Dept. de Seguridad farmacológica N.º 80, Criterios de clasificación de seguridad farmacológica para la gravedad de reacción farmacológica adversa por productos medicinales, Grado 3). Los pacientes con un tumor maligno. Los pacientes que participaron en otro estudio clínico en los 12 meses antes de comenzar el periodo de observación. Los pacientes con enfermedad presente o historia de alergia farmacológica o enfermedad alérgica grave (choque anafiláctico). Los pacientes que se ha juzgado que son inelegibles para entrar en el estudio por el investigador o subinvestigador.

Ejemplo 6: Composiciones farmacéuticas

- 35 Las composiciones ejemplificadas posteriormente se encuentran en el alcance de la presente invención cuando se utiliza el péptido ACTH₁₋₃₉ en el retraso de la progresión de la ELA.

Ejemplo 6a: Composición parenteral

- 40 Para preparar una composición farmacéutica adecuada para la administración por inyección intratecal o intramuscular o intravenosa o subcutánea, se disolvieron 100 mg de sal hidrosoluble del péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, descritos en el presente documento, en DMSO y luego se mezcla con 10 ml de solución salina estéril al 0,9%. Se añade opcionalmente un conservante y/o un estabilizante a la mezcla. La mezcla se incorpora en una forma de dosificación unitaria adecuada para la administración por inyección.

Ejemplo 6b: Composición por inhalación

- 50 Para preparar una composición farmacéutica para el suministro por inhalación, se mezclan 20 mg del péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9%. La mezcla se incorpora a una unidad de suministro por inhalación, tal como un nebulizador, que sea adecuado para la administración por inhalación.

Ejemplo 6c: Composición de gel rectal

- 55 Para preparar una composición farmacéutica para el suministro rectal, se mezclan 100 mg del péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, con 2,5 g de metilcelulosa (1500 mPa), 100 mg de metilparabeno, 5 g de glicerina y 100 ml de agua purificada. La mezcla en gel resultante se incorpora entonces en unidades de suministro rectal, tal como jeringas, que sean adecuadas para la administración rectal.

Ejemplo 6d: Composición de gel tópico

- 65 Para preparar una composición farmacéutica en gel tópico, se mezclan 100 mg del péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, con 1,75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol purificado USP. La

mezcla de gel resultante se incorpora entonces en recipientes, tales como tubos, que sean adecuados para la administración tópica.

Ejemplo 6e: Composición oral

5 Para preparar una composición farmacéutica para el suministro oral, se mezclan 100 mg del péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, o un profármaco del mismo, con 750 mg de almidón. La mezcla se incorpora en una unidad de dosificación oral, tal como una cápsula dura de gelatina, que sea adecuada para la administración oral.

10 Ejemplo 6f: Solución de pulverizador nasal

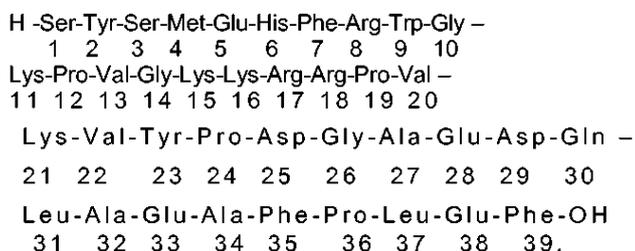
15 Para preparar una solución de pulverizador nasal, se mezclan 10 g del péptido de ACTH o fragmento, análogo, complejo o agregado del mismo, o cualquier combinación de los mismos, con 30 ml de una solución de tampón fosfato 0,05 M (pH 4,4). La solución se coloca en un administrador nasal diseñados para suministrar 100 ml de pulverización en cada aplicación.

20 Mientras que las realizaciones preferidas de la presente invención se han expuesto y descrito en el presente documento, será obvio para los expertos en la técnica que dichas realizaciones se proporcionan solamente a modo de ejemplo. Se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones a los expertos en la técnica sin alejarse de la invención. Se debería entender que se pueden emplear distintas alternativas de las realizaciones de la invención descritas en el presente documento en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras en el alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes están cubiertos de esta manera.

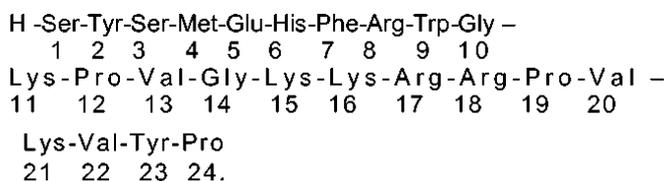
25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) (péptido ACTH₁₋₃₉) para su uso en el retraso de la progresión de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) en un individuo sospechoso de tener, o predispuesto a la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), donde el péptido de la ACTH se va a administrar como una primera dosis y una o más dosis posteriores.
- 10 2. El péptido de la ACTH para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, para la administración en el estadio temprano de la ELA al aparecer la debilidad muscular en las extremidades y/o la dificultad para hablar y voz nasal.
3. El péptido de la ACTH para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el péptido de la ACTH se va a administrar al detectar una mutación en el gen de la SOD1.
- 15 4. El péptido de la ACTH para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la primera dosis del péptido de ACTH comprende una dosis entre 10 UI y 150 UI, y la una o más dosis posteriores de péptido de ACTH se administra cada día, cada 2 días, cada 5 días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, cada mes, cada dos meses, o cualquier combinación de los mismos.
- 20 5. El péptido de la ACTH para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la primera dosis del péptido de ACTH comprende una dosis entre 10 UI y 150 UI, y la una o más dosis posteriores de péptido de ACTH están entre un 20 %-80 % de la primera dosis.
- 25 6. El péptido de la ACTH para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde las dosis del péptido de ACTH se van a administrar cada 2 días.
7. El péptido de la ACTH para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde las dosis del péptido de ACTH se van a administrar cada 7 días.
- 30 8. El péptido de la ACTH para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el péptido de ACTH es un péptido de ACTH porcino, humano, o un péptido de ACTH recombinante.
9. El péptido de la ACTH para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el péptido de ACTH es de la fórmula:



- 35 10. El péptido de la ACTH para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 junto con un fragmento de ACTH de la fórmula:



- 40 11. El péptido de la ACTH para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para la administración de una formulación de liberación modificada o como una formulación de liberación inmediata.
- 45 12. El péptido de la ACTH para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 por administración subcutánea.
- 50 13. El péptido de la ACTH para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 por administración intramuscular.
14. El péptido de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende adicionalmente la administración de un segundo agente terapéutico seleccionado de entre riluzol, ceftriaxona, metilcobalamina, Aeolus 10150, edaravona, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de

5 crecimiento insulínico (IGF), Atorvastatin, carbonato de litio, Avancier 07-ACR-123 (Zenvia®), SB-509, Talampanel, Talidomida, Arimoclomol. Olanzapina, KNS-760704, memantina, tamoxifeno, ONO-2506P0, MCI-186, pioglitazona, ALS-357, monohidrato de creatina, TCH346, toxina botulínica tipo B, ácido tauroursodesoxicólico, Dronabinol, coenzima Q10, YAM80, Olesoxima, escitalopram (Lexapro®), fenilbutirato sódico, ISIS 333611, factor estimulante de granulocitos, factor de crecimiento neuronal (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofina 3 (NT3), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), dihidrocloruro monohidrato de premipexol R(+), valproato sódico, AVP-923, sNN0029, globulina antitumoral, ciclosporina, corticosteroides, modafinil, o anti-CD40L, donde el segundo agente terapéutico se va a administrar secuencial o simultáneamente.

10

FIGURA 2

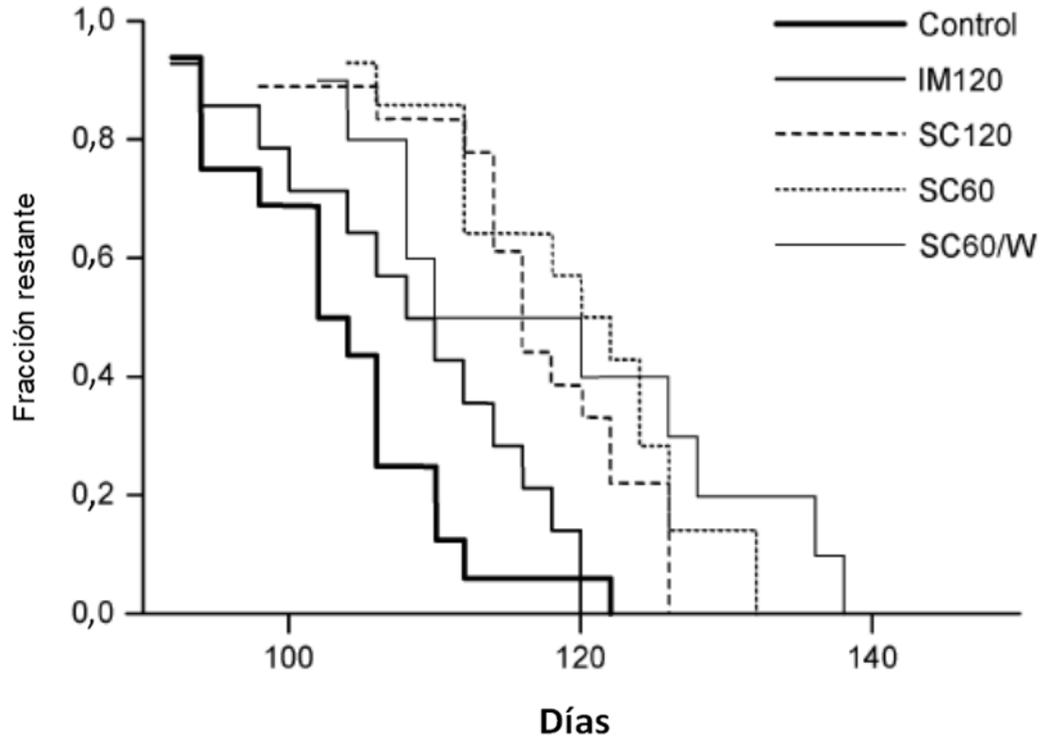


FIGURA 3

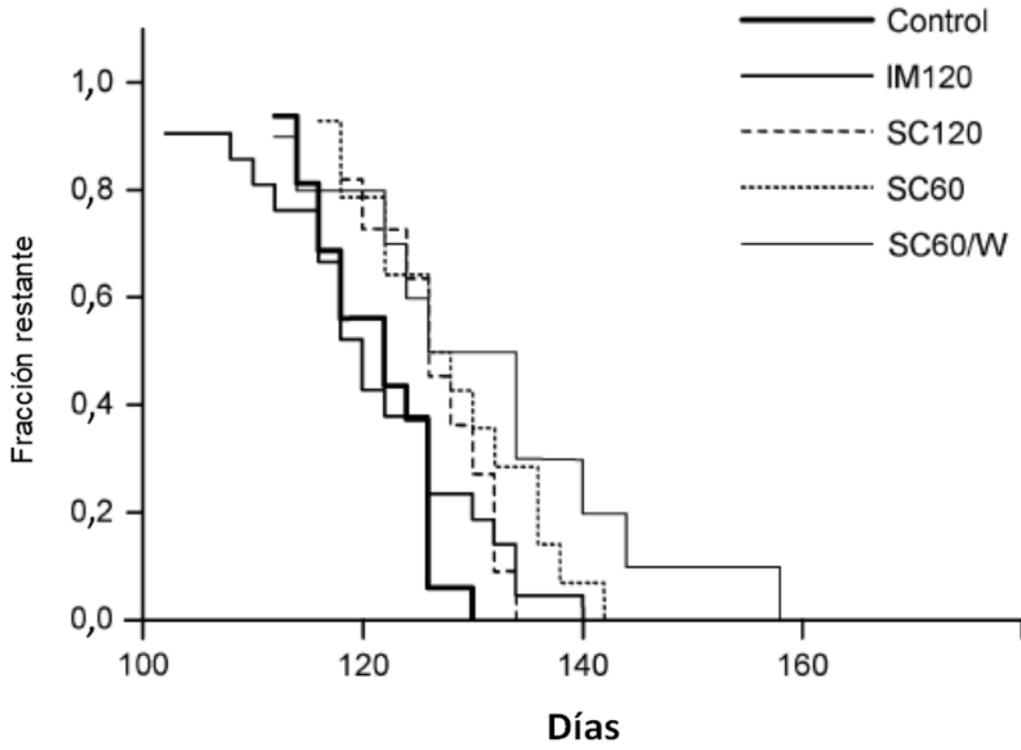


FIGURA 4

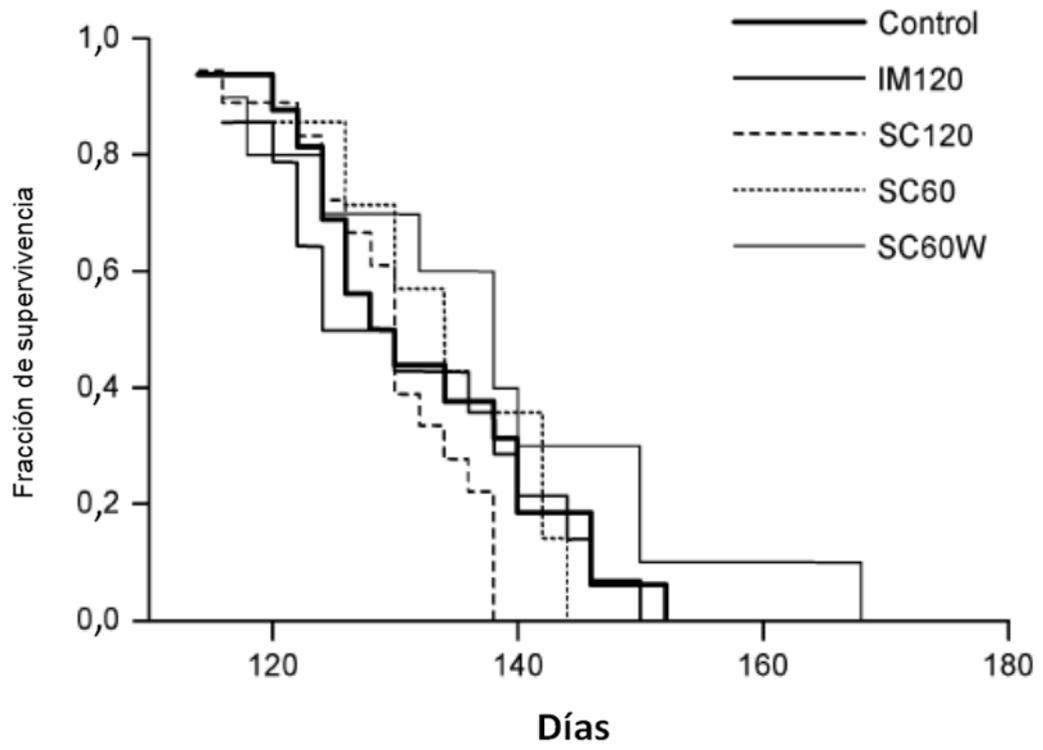


FIGURA 5

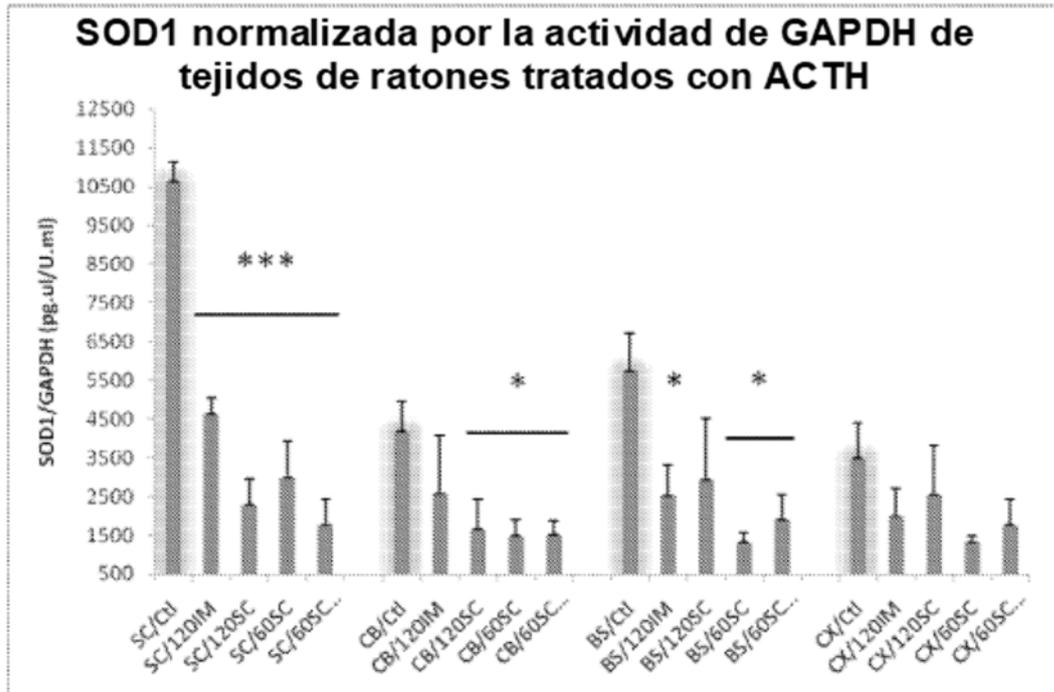


FIGURA 6

