

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 408**

51 Int. Cl.:

A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2013 PCT/IB2013/055383**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2015 WO15001379**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2013 E 13747521 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 3016654**

54 Título: **Ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA) para usar en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2018

73 Titular/es:
BRUSCHETTINI S.R.L. (100.0%)
Via Isonzo, 6
16147 Genova, IT

72 Inventor/es:
RINALDI, GILBERTO

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 691 408 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

Ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA) para usar en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos

El objetivo de la presente invención es el uso de TUDCA o una sal farmacéuticamente aceptable de éste en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, como ELA, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o retinitis pigmentosa. El receptor de tal tratamiento es preferiblemente un ser humano.

Estado de la Técnica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa rápidamente progresiva y mortal caracterizada por la pérdida de neuronas motoras superiores e inferiores del sistema nervioso central (1). La degeneración de las neuronas motoras inferiores en los cuernos anteriores de la médula espinal y el tronco encefálico da lugar a atrofia muscular progresiva y finalmente a la muerte en unos pocos años debido a insuficiencia respiratoria. Están probablemente implicadas una serie de rutas bioquímicas y reguladoras complejas en la patogénesis de ELA (2). Estas diferentes rutas interactúan entre sí, lo que finalmente da lugar a la muerte celular controlada o apoptosis, que se cree que es un factor promotor común de muchas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la ELA (3, 4). Además, la evidencia reciente sugiere un papel para la disfunción mitocondrial en la patogenia de esta enfermedad invariable y rápidamente mortal (5, 6).

El desarrollo de una terapia modificadora de la enfermedad que pueda revertir la progresión de la discapacidad es una prioridad más alta en la investigación de la ELA. Hasta ahora, solamente el riluzol, un fármaco que inhibe la liberación de glutamato, ha mostrado una modesta eficacia modificadora de la enfermedad, ya que prolongó la supervivencia en tres meses después de 18 meses de tratamiento, aunque con poco o ningún efecto sobre el deterioro funcional (7). Lamentablemente, este enfoque no ha demostrado ser satisfactorio para detener o ralentizar significativamente el proceso degenerativo de la ELA (8, 9).

El ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA) es un ácido biliar hidrófilo que normalmente se produce endógenamente en seres humanos a niveles muy bajos en el hígado, mediante conjugación de taurina al ácido ursodesoxicólico. Esta sustancia se usa comúnmente como una terapia de reemplazo de ácidos biliares para el tratamiento de varias enfermedades hepáticas colestásicas crónicas, para la disolución de cálculos biliares y como un preventivo de la formación de cálculos biliares (10). TUDCA aumenta la actividad solubilizante del colesterol de la bilis y además posee muchas características complementarias, incluyendo la inhibición de la apoptosis asociada a mitocondrias a través de diferentes mecanismos (11). TUDCA también es conocido por tener una acción citoprotectora y antiapoptótica (12; 13). TUDCA es un potente fármaco neuroprotector en el modelo de animal transgénico de la enfermedad de Huntington y en modelos animales con accidente cerebrovascular (20; 21). TUDCA mejoró la supervivencia y la función de los trasplantes de sustancia negra en un modelo de rata de la enfermedad de Parkinson (22). Más recientemente, se ha demostrado que TUDCA protegió del daño secundario después de la lesión de la médula espinal en ratas (23). El efecto terapéutico del ácido ursodesoxicólico se puede atribuir a la satisfactoria administración de TUDCA al sistema nervioso central (24) y a sus múltiples acciones citoprotectoras.

En una reciente publicación se probó una fórmula oral soluble de ácido ursodesoxicólico durante tres meses en pacientes de ELA con un diseño cruzado, aleatorio, controlado con placebo (19). Se observó una relativa disminución no significativa del 34% de la tasa de deterioro en el grupo de tratamiento en comparación con el placebo.

Por lo tanto, existe la necesidad de un tratamiento mejorado que detenga o ralentice significativamente el proceso de neurodegeneración y que sea bien tolerado por los pacientes.

Descripción

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que la administración de TUDCA a pacientes refractarios a los tratamientos tradicionales resulta particularmente eficaz para tratar trastornos neurodegenerativos, en particular para tratar la ELA, ya que ralentiza significativamente el progreso de la enfermedad, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo de la presente invención es, por lo tanto, el uso de TUDCA o una sal farmacéuticamente aceptable de este en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, como la ELA.

Como se usa en esta memoria, el término "tratamiento de un trastorno neurodegenerativo" significa detener o ralentizar significativamente el progreso de tal trastorno neurodegenerativo.

De acuerdo con una realización de la invención, TUDCA o una sal farmacéuticamente aceptable de éste se administra a un mamífero, preferiblemente a un ser humano.

Vías de administración adecuadas para TUDCA o una sal farmacéuticamente aceptable de éste incluyen vía oral o vía parenteral, preferiblemente vía oral.

De acuerdo con otra realización, TUDCA o una sal farmacéuticamente aceptable de éste se administra a pacientes refractarios a los tratamientos tradicionales, como un tratamiento de ELA basado en riluzol.

De acuerdo con otra realización, TUDCA o una sal farmacéuticamente aceptable de éste se administra después de un tratamiento tradicional, como un tratamiento de ELA basado en riluzol.

- 5 De acuerdo con otra realización, TUDCA o una sal farmacéuticamente aceptable de éste se administra en combinación con un tratamiento tradicional, como un tratamiento de ELA basado en riluzol (con o sin vitamina E).

De acuerdo con otra realización, TUDCA o una sal farmacéuticamente aceptable de éste se administra a una dosis de al menos 1,5 g por día, preferiblemente a una dosis de aproximadamente 2 g por día.

- 10 De acuerdo con otra realización, TUDCA o una sal farmacéuticamente aceptable de éste se administra al menos dos veces al día, más preferiblemente a una dosis de 1 g dos veces al día.

De acuerdo con otra realización, TUDCA se administra durante al menos 30 semanas, preferiblemente durante al menos 54 semanas.

- 15 Un objetivo adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende TUDCA o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable para usar en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, como la ELA.

De acuerdo con una realización, la composición farmacéutica de la presente invención se administra como una preparación combinada con riluzol para uso simultáneo, separado o secuencial.

Descripción de las figuras

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio y disposición de los pacientes.

- 20 Figura 2. Valores absolutos ajustados a la línea base (panel izquierdo) y cambios porcentuales ajustados a la línea de base (panel derecho) para la puntuación ALSFRS-R al final de las 54 semanas de tratamiento con placebo (barras transparentes, n=17) o con TUDCA (ácido tauroursodesoxicólico, barras grises, n=17). Los datos se muestran como promedios e intervalos de confianza del 95% para el conjunto de análisis completo. Los valores p se refieren a la significancia estadística de las diferencias entre grupos.

- 25 Figura 3. Estimaciones de Kaplan-Meier de la probabilidad de supervivencia en los dos grupos, pacientes placebo y pacientes TUDCA (P=0,092; prueba de log-rank).

Figura 4. Análisis de regresión lineal: relación entre las puntuaciones medias de ALSFRS-R y el tiempo (semanas) para pacientes con TUDCA (círculo negro, pendiente = -0,388) y pacientes con placebo (pendiente de círculo blanco = -0,262).

30 Sección experimental

El presente estudio clínico tiene como objetivo evaluar la acción modificadora de la enfermedad de TUDCA en pacientes de ELA cuando se añade al riluzol.

Población de estudio

- 35 Los pacientes idóneos tenían entre 18-75 años y tenían enfermedad de ELA clínicamente probable o definitiva, como se define en los criterios de El Escorial revisados (14), con una duración de la enfermedad de menos de 12 meses en el ingreso al estudio. Se requirió que los pacientes tuvieran una capacidad vital forzada (FVC) igual o superior al 75% de la prevista, un régimen de tratamiento constante con riluzol y vitamina E desde al menos 3 meses y evidencia de progresión de la enfermedad durante los últimos 3 meses. Estos criterios de inclusión tenían como objetivo reclutar
- 40 pacientes que no estaban gravemente discapacitados, cuya progresión de la enfermedad podía monitorizarse de manera eficaz.

Los pacientes no idóneos para el estudio fueron los sometidos previamente a una traqueotomía o una extirpación de la vesícula biliar, aquellos con signos de bloqueo de conducción nerviosa motora o sensorial, con demencia, que padecen úlcera péptica activa, o malignidad activa. También se excluyeron las mujeres embarazadas y las madres lactantes o las mujeres con potencial para tener hijos, pero que no practicaban un método anticonceptivo eficaz.

- 45 Todos los pacientes idóneos dieron su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio, que fue aprobado por el comité ético del hospital.

Diseño del estudio

Este estudio es un estudio de grupo paralelo, de fase II, multicéntrico (3 centros italianos), asignados al azar (1:1), doble ciego, controlado con placebo. La duración del estudio del tratamiento de estudio fue de 54 semanas con placebo o con TUDCA (1 g b.i.d. *per os*), precedido por un periodo inicial de 12 semanas con tratamiento constante de riluzol (50 mg b.i.d.) y vitamina E (300 mg q.d.). La asignación al azar se realizó de forma independiente generando una lista aleatoria que se mantuvo ciega para los investigadores y los estadísticos del estudio.

Todos los pacientes se siguieron durante el periodo de observación inicial de 12 semanas, durante el cual se realizaron dos visitas en persona para evaluar la medicación concomitante, la aparición de eventos adversos, el cumplimiento del tratamiento con riluzol y vitamina E y el nivel de discapacidad (ALSFRS-R). Al final de la fase inicial, los pacientes idóneos entraron en un periodo de tratamiento asignado al azar de 54 semanas, con visitas en persona cada 6 semanas.

En la asignación al azar y en cada visita de seguimiento se tomaron muestras de sangre para controles de rutina, y se realizaron las siguientes valoraciones: función física y progresión de la discapacidad de los pacientes usando la escala ALSFRS-R (15), uso de medicaciones concomitantes, aparición de eventos adversos, y cumplimiento del tratamiento. Además, se realizaron las siguientes valoraciones al azar, en la semana 24 y al final del periodo de tratamiento: examen físico neurológico, función respiratoria (FVC), fuerza muscular (Escala MRC) (16), y la calidad de vida (cuestionario SF-36) (17). La seguridad se evaluó a través de monitorización de eventos adversos (cuestionario de seguridad e informe espontáneo de los pacientes), signos vitales y evaluación de pruebas de laboratorio para hemograma completo, panel de química básica, pruebas de función hepática y creatinina quinasa (CK) realizadas en cada visita.

El punto final del estudio primario fue una comparación entre tratamientos de ALSFRS-R al final del estudio. La hipótesis de estudio fue que el tratamiento con TUDCA era superior al placebo para disminuir o retrasar la actividad clínica de la enfermedad en pacientes con ELA. Esto se diseñó como un estudio piloto con el fin de obtener información preliminar sobre la posible eficacia terapéutica de TUDCA como tratamiento complementario en pacientes con ELA que también toman riluzol y vitamina E. Por lo tanto, no se realizó una estimación del tamaño de la muestra en base a los resultados esperados.

Se realizó el análisis con un diseño de intención de tratamiento en el conjunto de análisis completo, que incluye todos los pacientes asignados al azar que recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio y que tienen al menos una evaluación primaria de eficacia después de la asignación al azar, independientemente de las posibles vulneraciones del protocolo. Se usó la última observación del método imputado llevada a cabo para reemplazar los valores que faltaban al final del estudio para los pacientes que abandonaron prematuramente el estudio.

Los resultados de eficacia secundarios incluyeron la comparación entre tratamientos de: a) tasa de pacientes respondedores, definida como todos los sujetos que mostraron una mejora de al menos 15% en la pendiente ALSFRS-R durante el periodo de tratamiento en comparación con la línea de base; b) FVC al final del tratamiento; c) tiempo de supervivencia durante el seguimiento; d) puntuaciones de resumen de componentes físicos (PCS) y resumen de componentes mentales (MCS) de SF-36 al final del tratamiento; e) puntuaciones MRC para los grupos musculares derecho e izquierdo al final del estudio.

Se evaluó la homogeneidad de las características clínicas y de las variables de eficacia en la línea de base entre los dos grupos asignados al azar mediante el análisis de varianza, en el caso de variables continuas, y mediante la prueba de Chi Cuadrado en el caso de variables discretas. Se compararon todos los puntos finales de eficacia entre los dos grupos asignados al azar al final del estudio mediante el análisis de covarianza, ajustando el valor de línea de base y el efecto central. Además, se usó el análisis de covarianza con ajuste para el valor de línea de base para comparar los cambios frente a la línea de base para algunos puntos finales de eficacia. Se comparó el tiempo de supervivencia entre los tratamientos mediante un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y un modelo de riesgo proporcional de Cox, usando como covariables el sexo y la edad al inicio de la ELA.

El nivel de significancia estadística se mantuvo en 0,05 a lo largo de todo el estudio y todos los resultados se informaron con valores de p de dos lados. Los datos se muestran como media \pm DE o como media con un intervalo de confianza (IC) del 95% (variables continuas) o como frecuencia absoluta (n) y relativa (variables categóricas).

Resultados

Se asignaron al azar un total de 34 pacientes, 17 de los cuales al tratamiento con placebo y 17 al tratamiento con TUDCA (Figura 1). De los 34 pacientes asignados al azar al tratamiento, cinco no se incluyeron en la población con intención de tratamiento (ITT) porque abandonaron antes de la visita 2. El conjunto de análisis completo incluyó 29 pacientes asignados al azar, cuatro de los cuales murieron durante el periodo de estudio (Figura 1). Las características basales de los pacientes fueron similares en ambos grupos de tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1

	Placebo (n = 17)	TUDCA (n = 17)	Valor p
Edad (años)	58,8 ± 12,1	54,9 ± 11,9	0,3505
Género			
<i>Masculino</i>	10 (58,8)	11 (64,7)	0,7242
<i>Femenino</i>	7 (41,2)	6 (35,3)	
Escala ALSFRS-R	38,4 ± 6,4	38,7 ± 4,9	0,8870
FCV (%)	96,1 ± 7,9	94,9 ± 12,2	0,7358
Cuestionario SF-36			
<i>PCS</i>	38,0 ± 7,0	39,3 ± 9,9	0,695
<i>MCS</i>	45,4 ± 13,0	50,9 ± 11,8	0,263
Escala MRC			
<i>Grupo muscular derecho</i>	56,9 ± 7,6	58,2 ± 3,9	0,626
<i>Grupo muscular izquierdo</i>	54,9 ± 9,0	55,6 ± 8,9	0,851

Abreviaturas:

5 ALSFRS-R: Esclerosis Lateral Amiotrófica Funcional Revisada Según Escala de Calificación; FVC: Capacidad Vital Forzada; SF-36: Forma Corta 36; PCS: Resumen del Componente Físico; MCS: Resumen del Componente Mental; MRC: Consejo de Investigación Médica.

Características demográficas y clínicas de la población de estudio en el momento de la asignación al azar. Se muestran los datos como media ± DE o como valor absoluto (n) y porcentajes relativos (%) para el grupo de pacientes asignados al azar con placebo y aquellos asignados al azar con ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA). Los valores p se refieren a la significancia estadística de las diferencias entre grupos.

10 Los tratamientos fueron bien tolerados en todos los pacientes, sin eventos adversos informados. Los parámetros de laboratorio fueron consistentes con los valores obtenidos en las visitas de referencia. No se observaron cambios medios en los parámetros de laboratorio en ninguno de los grupos de tratamiento.

Evaluación de eficacia primaria

15 Al final del estudio, la puntuación ALSFRS-R absoluta ajustada a la línea de base fue significativamente más alta en pacientes tratados con TUDCA que en pacientes tratados con placebo [valor medio e IC 95%: 23,3 (19,9 a 26.6) vs. 16,3 (12,9 a 19,7)] (p=0,007; Figura 2). La ALSFRS-R de línea de base disminuyó progresivamente durante el periodo de tratamiento hasta el final del estudio, pero en un grado mucho menor bajo TUDCA que bajo placebo [reducción del porcentaje medio e IC 95%: 53,0 (62,3 a 43,7) vs. 36,8 (45,8 a 27,9)] (p=0,016).

Evaluación de eficacia secundaria

20 La tasa de pacientes respondedores fue significativamente mayor bajo TUDCA (87%) que bajo placebo (43%) (p=0,021). Los otros resultados secundarios no difirieron significativamente entre grupos de tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2

	Placebo (línea de base)	Placebo (54 semanas)	TUDCA (línea de base)	TUDCA (54 semanas)	Valor p
FVC (%)	96,1 (90,0-102,2)	87,7 (80,9-95,3)	94,9 (86,8-101,4)	89,1 (81,4-96,7)	0,778
Cuestionario SF-36					
PCS	38,0 (33,8-42,2)	35,0 (30,4-39,6)	39,3 (33,3-45,3)	34,8 (30,2-39,4)	0,951
MCS	45,4 (37,5-53,2)	42,3 (35,5-49,2)	50,9 (43,8-58,1)	49,0 (42,1-55,8)	0,173
Escala MRC					
Grupo muscular derecho	56,91 (51,8-62,0)	47,0 (35,6-58,5)	58,2 (55,6-60,8)	49,2 (44,9-53,4)	0,695
Grupo muscular izquierdo	54,9 (48,8-61,0)	43,7 (32,9-54,6)	55,6 (49,6-61,6)	47,0 (41,6-52,4)	0,553

Abreviaturas:

FVC: Capacidad Vital Forzada; SF-36: Forma Corta 36; PCS: Resumen del Componente Físico; MCS: Resumen del Componente Mental; MRC: Consejo de Investigación Médica.

5 Medidas de resultados secundarios, los datos se muestran como porcentajes relativos (%) o valores medios ajustados a la línea de base e intervalos de confianza del 95% para el grupo de pacientes asignados al azar al placebo y aquellos asignados al azar para el ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA). Los valores p se refieren a la significancia estadística de las diferencias entre grupos.

10 La incidencia acumulada de muerte en el transcurso del periodo de observación (media de seguimiento de 66 semanas) tendió a ser mayor en el grupo placebo (3 muertes, 18% de los pacientes) que en el grupo TUDCA (1 muerte, 6% de los pacientes) (Figura 3). Por consiguiente, el tiempo de supervivencia promedio fue un poco más largo bajo el tratamiento TUDCA [valor medio e IC 95%: 65,7 (65,2 a 66,3) vs. 61,1 (55,3 a 66,9) semanas con placebo].

15 Al final del periodo de estudio (54 semanas), la puntuación ALSFRS-R media en el grupo TUDCA correspondió con el valor medio alcanzado por el grupo placebo en la semana 36, es decir, 18 semanas antes (Figura 4). Las pendientes de las dos líneas de regresión fueron diferentes (-0,262 para el grupo TUDCA, -0,388 para el grupo placebo; $p < 0,01$).

Discusión

20 Este estudio muestra que un año de tratamiento con TUDCA a la dosis prescrita se asociaba con un deterioro más lento de la función en pacientes con ELA. Este efecto modificador de la enfermedad es adicional al del riluzol, ya que ambos grupos de tratamiento estaban bajo tratamiento con riluzol y vitamina E. Al final del periodo de estudio anual (54 semanas), los pacientes en el grupo TUDCA obtuvieron 23 en la ALSFRS-R, lo que corresponde al valor medio obtenido por el grupo placebo en la semana 36. Esto sugiere que el tratamiento TUDCA de un año puede ralentizar el deterioro de la ELA por 18 semanas. La tendencia de progresión observada sugiere además que una mayor duración del tratamiento puede producir una mayor divergencia entre grupos. De acuerdo con esto, el número de pacientes "respondedores" fue significativamente mayor en el grupo TUDCA.

25 El resultado no significativo en otros puntos finales secundarios puede depender del pequeño tamaño de muestra de este estudio piloto. No obstante, se observó una menor disminución en la función pulmonar en los pacientes tratados con TUDCA, lo que indica un posible impacto positivo del tratamiento sobre la afectación respiratoria. Se sabe que una FVC reducida de modo progresivo durante el curso de la enfermedad está asociada con un mal pronóstico del paciente (18). Además, el tratamiento con TUDCA se asoció con un deterioro menos pronunciado de la fuerza muscular y de la calidad de vida. Finalmente, se observó una tendencia hacia una menor tasa de mortalidad en el grupo TUDCA. Se desconoce actualmente si estas medidas serán importantes en estudios futuros más grandes.

30 El tratamiento fue bien tolerado por todos los pacientes. Excepto por las complicaciones esperadas de la ELA, como la disnea y la disfagia, no se registraron eventos adversos que pudieran atribuirse al fármaco de estudio o al placebo; además, los valores de los signos vitales y los valores de laboratorio se mantuvieron estables durante el periodo de estudio.

35 Los resultados de este estudio son intrigantes porque muestran que el efecto modificador de la enfermedad ejercido por TUDCA es adicional a los del riluzol, lo que sugiere que se puede usar más de un compuesto para frenar la progresión de la enfermedad en la ELA. La dosis de TUDCA usada en este ensayo (2 g por día) es más alta que la

generalmente recomendada para tratar enfermedades hepáticas (de 500 a 750 mg por día). Sin embargo, considerando que fue bien tolerado, no se puede excluir que se puedan usar dosis orales aún más altas o la administración intravenosa de TUDCA.

Listado de referencias

- (1) Ince PG, Lowe J, Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis: current issues in classification, pathogenesis and molecular pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998 Abril; 24(2): 104-17.
- (2) Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2001 Mayo 31; 344(22): 1688-700.
- 5 (3) Mitchel JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2007 Jun. 16; 369(9578): 2031-41.
- (4) Sathasivam S, Shaw PJ. Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis—what is the evidence? *Lancet Neurol* 2005 Ago.; 4(8): 500-9.
- (5) Caroppi P, Sinibaldi F, Fiorucci L, Santucci R. Apoptosis and human diseases: mitochondrion damage and lethal role of released cytochrome C as proapoptotic protein. *Curr Med Chem* 2009; 16(31): 4058-65.
- 10 (6) Rizzardini M, Lupi M, Bernasconi S, Mangolini A, Cantoni L. Mitochondrial dysfunction and death in motor neurons exposed to the glutathione-depleting agent ethacrynic acid. *J Neurol Sci* 2003 Marzo 15; 207(1-2): 51-8.
- (7) Lecomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet* 1996 Mayo 25; 347(9013): 1425-31.
- 15 (8) Leigh PN, Swash M, Iwasaki Y, Ludolph A, Meininger V, Miller RG, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a consensus viewpoint on designing and implementing a clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004 Jun.; 5(2): 84-98.
- (9) Ludolph AC, Brettschneider J, Weishaupt JH. Amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2012 Oct.; 25(5): 530-5.
- 20 (10) Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med* 1999 Dic. 13; 159(22): 2647-58.
- (11) Amaral JD, Xavier JM, Steer CJ, Rodrigues CM. The role of p53 in apoptosis. *Discov Med* 2010 Feb.; 9(45): 145-52.
- 25 (12) Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM, Steer CJ, Rodrigues CM. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res* 2009 Sep.; 50(9): 1721-34.
- (13) Jain K. *The Handbook of Neuroprotection*. New York: Springer; 2011.
- (14) Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000 Dic.; 1(5): 293-9.
- 30 (15) Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* 1999 Oct. 31; 169(1-2): 13-21.
- (16) Medical Research Council: Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum nº 45. Her Majesty's Stationery Office ed. London: 1981.
- 35 (17) Jenkinson C, Hobart J, Chandola T, Fitzpatrick R, Peto V, Swash M. Use of the short form health survey (SF-36) in patients with amyotrophic lateral sclerosis: tests of data quality, score reliability, response rate and scaling assumptions. *J Neurol* 2002 Feb.; 249(2): 178-83.
- (18) Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Forced vital capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Mar; 77(3): 390-2.
- 40 (19) Min JH, Hong YH, Sung JJ, Kim SM, Lee JB, Lee KW. Oral solubilized ursodeoxycholic acid therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized cross-over trial. *J Korean Med Sci* 2012 Feb; 27(2): 200-6.
- (20) Keene CD, Rodrigues CM, Eich T, Chhabra MS, Steer CJ, Low WC. Tauroursodeoxycholic acid, a bile acid, is neuroprotective in a transgenic animal model of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 Ago. 6; 99(16): 10671-6.
- 45 (21) Rodrigues CM, Sola S, Nan Z, Castro RE, Ribeiro PS, Low WC, et al. Tauroursodeoxycholic acid reduces apoptosis and protects against neurological injury after acute hemorrhagic stroke in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 Mayo 13; 100(10): 6087-92.

(22) Duan WM, Rodrigues CM, Zhao LR, Steer CJ, Low WC. Tauroursodeoxycholic acid improves the survival and function of nigral transplants in a rat model of Parkinson's disease. *Cell Transplant* 2002; 11(3): 195-205.

5 (23) Macedo B, Batista AR, Ferreira N, Almeida MR, Saraiva MJ. Anti-apoptotic treatment reduces transthyretin deposition in a transgenic mouse model of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Biochim Biophys Acta* 2008 Sep; 1782(9): 517-22.

(24) Parry GJ, Rodrigues CM, Aranha MM, Hilbert SJ, Davey C, Kelkar P, et al. Safety, tolerability, and cerebrospinal fluid penetration of ursodeoxycholic Acid in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010 En; 33(1): 17-21.

REIVINDICACIONES

1. Ácido tauroursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para usar en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo en un mamífero, caracterizado porque dicho trastorno neurodegenerativo es esclerosis lateral amiotrófica.
- 5 2. Ácido tauroursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para usar de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho mamífero es un ser humano.
3. Ácido tauroursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque se administra por vía oral o parenteral, preferiblemente por vía oral.
- 10 4. Ácido tauroursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-3, caracterizado porque dicho ácido tauroursodesoxicólico se administra a una dosis de al menos 1,5 g por día, preferiblemente de aproximadamente 2 g por día.
- 5 15 5. Ácido tauroursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, caracterizado porque dicho ácido tauroursodesoxicólico se administra al menos dos veces al día, preferiblemente a una dosis de 1 g dos veces al día.
- 15 6. Ácido tauroursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-5, caracterizado porque se administra durante al menos 30 semanas, preferiblemente durante al menos 54 semanas.
- 20 7. Ácido tauroursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, caracterizado porque se administra a pacientes refractarios a los tratamientos de la esclerosis lateral amiotrófica tradicionales.
8. Ácido tauroursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se administra después de un tratamiento basado en riluzol.
9. Ácido tauroursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque se administra en combinación con riluzol.
- 25 10. Ácido tauroursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para usar de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con respecto al riluzol.

FIGURA 1

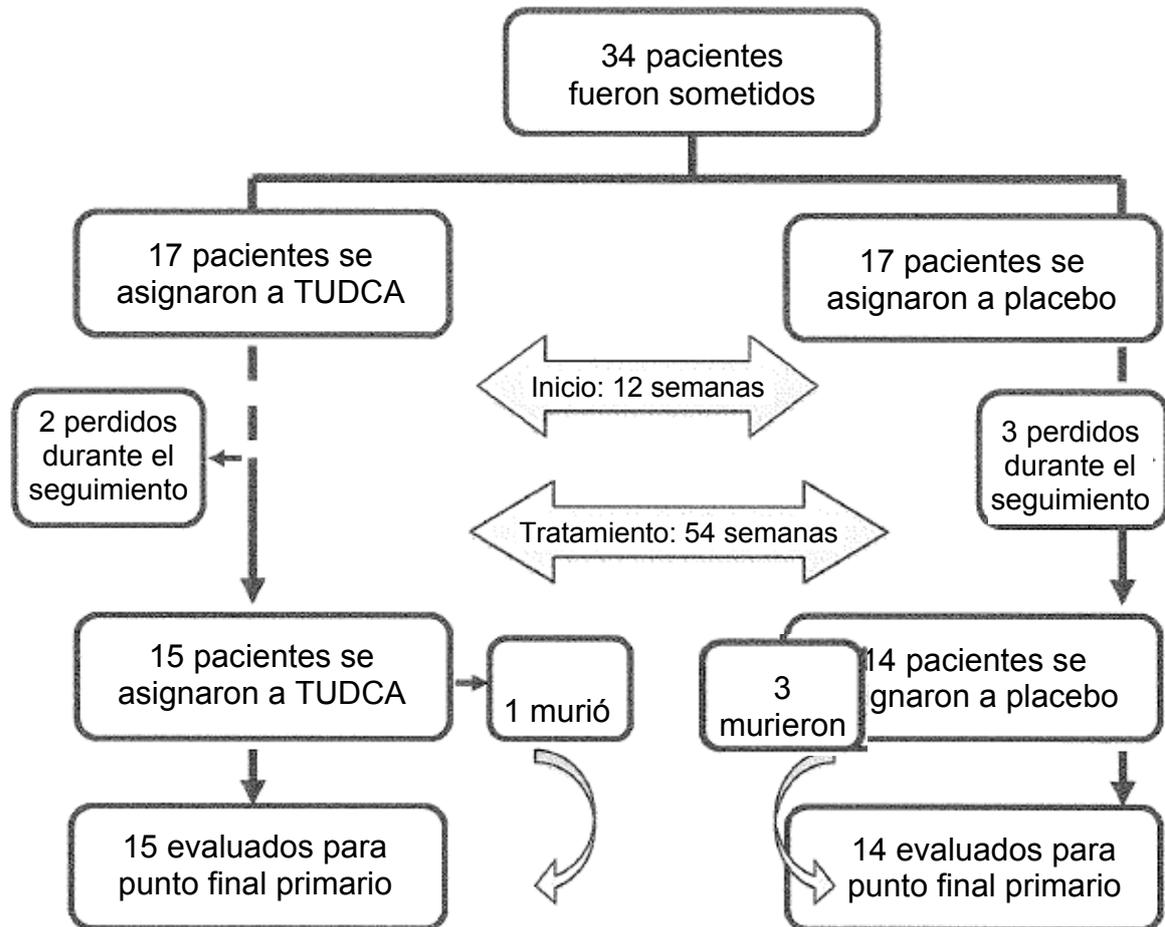


FIGURA 2

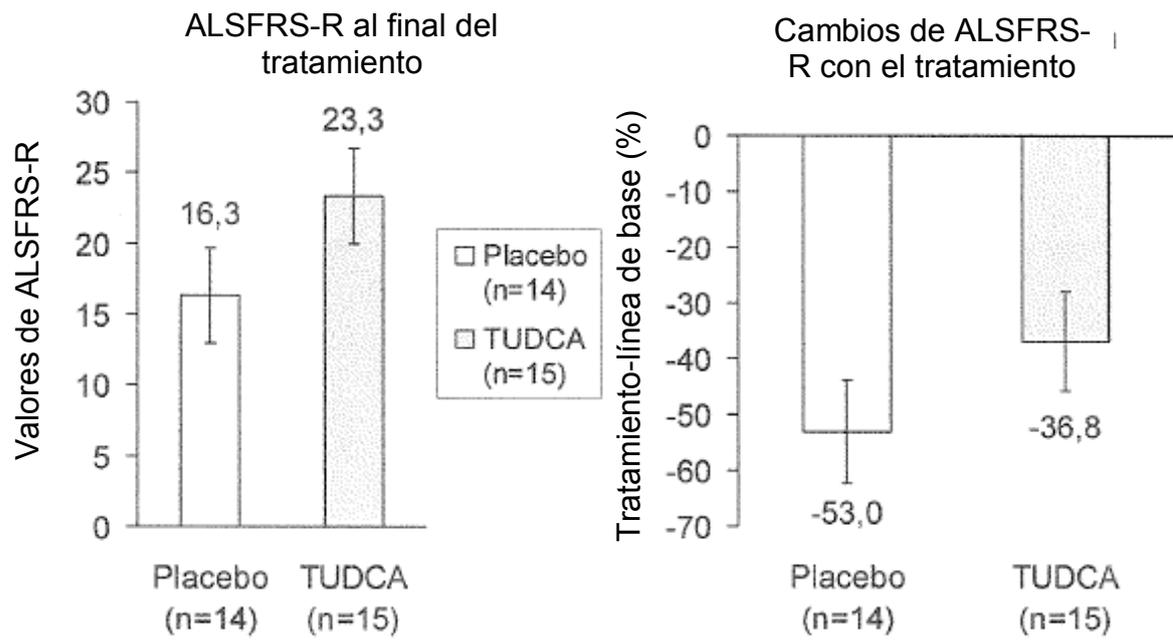


FIGURA 3

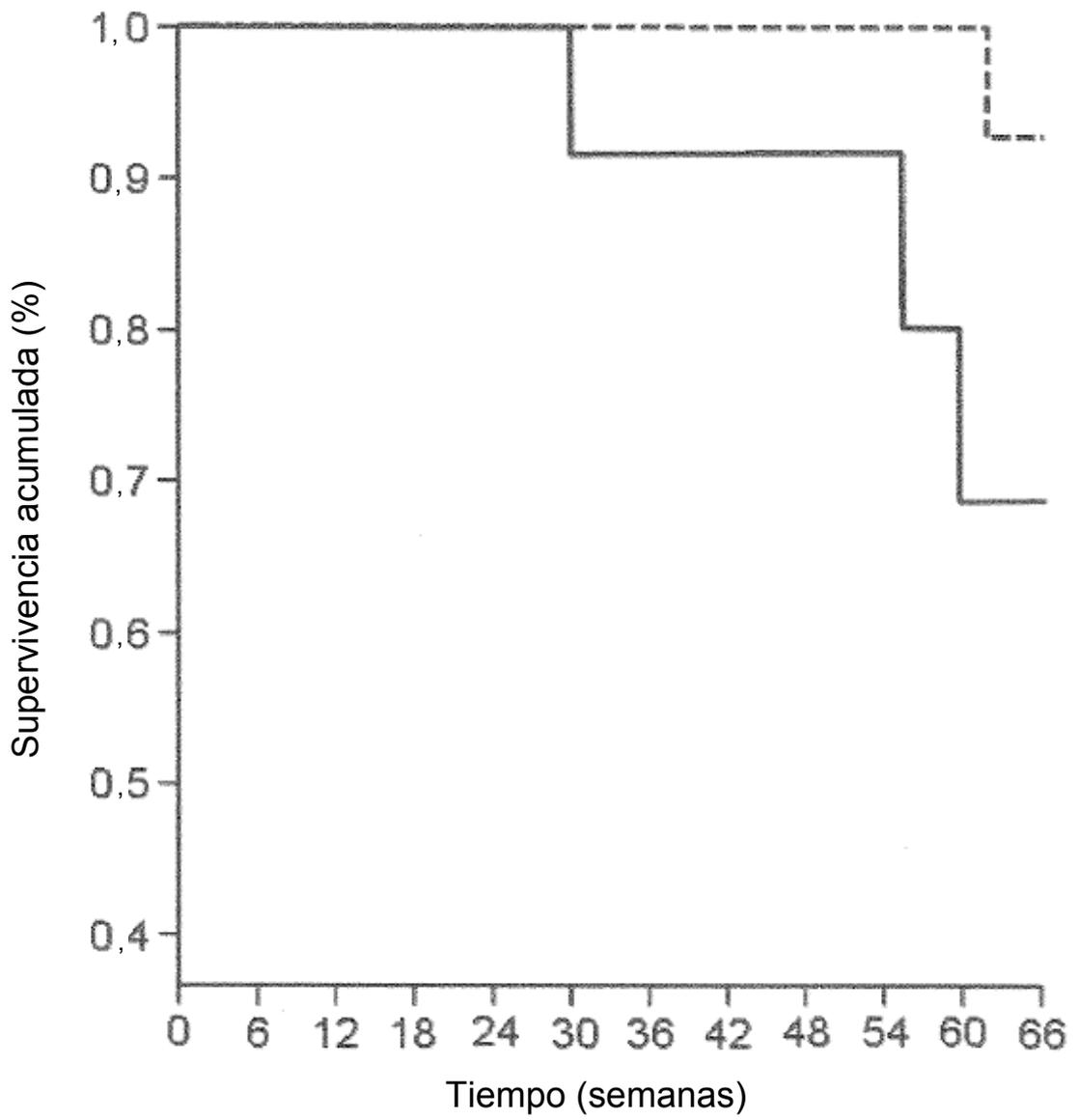


FIGURA 4

