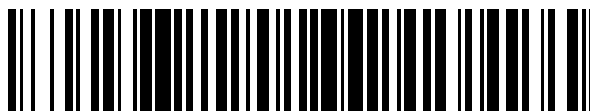


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 893**

51 Int. Cl.:

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/AU2014/000274**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14138814**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14764992 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 2968227**

54 Título: **Composiciones enriquecidas con S-enantiómeros de betabloqueantes para tratar la esclerosis lateral amiotrófica**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361786235 P

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

30.09.2019

73 Titular/es:

**COATS, ANDREW J.S. (50.0%)
78/151 Fitzroy Street
St. Kilda Victoria 3182, AU y
CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**COATS, ANDREW J.S.;
ANKER, STEFAN y
SPRINGER, JOCHEN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 725 893 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones enriquecidas con S-enantiómeros de betabloqueantes para tratar la esclerosis lateral amiotrófica

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a composiciones enriquecidas con S-enantiómeros de betabloqueantes o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y usos de los mismos, incluyendo usos de las composiciones de betabloqueantes para tratar la esclerosis lateral amiotrófica. El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) abarca un espectro de síndromes neurodegenerativos caracterizados por parálisis muscular progresiva que refleja la degeneración de neuronas motoras en el cerebro y la médula espinal. La ELA es uno de los trastornos neurodegenerativos más habituales, con una incidencia de 1 a 2 por cada 100.000 y una prevalencia de 4 a 6 por cada 100.000; hasta 30.000 americanos tienen la enfermedad en cualquier momento dado (Worms PM. The epidemiology of motor neuron disease: a review of recent studies. J Neurol Sci 2001, 191 :3-9). La incidencia en varones es mayor que en mujeres (1,6: 1). 5-10 % de los pacientes tienen antecedentes familiares positivos de ELA, más habitualmente con un patrón de herencia dominante autosómico. La ELA es una enfermedad de adultos maduros, con una mediana de edad de comienzo de 55 años y su frecuencia aumenta con la edad hasta la edad de 75. En general, 50 % de los pacientes mueren en los primeros tres años desde las primeras manifestaciones clínicas. Aparte de la edad o antecedentes familiares positivos, se han estudiado además varios factores y toxinas ambientales como factores de riesgo. Se ha descrito un riesgo relativo alto en fumadores, jugadores de fútbol, especialmente italianos y veteranos de la Guerra del Golfo.

El oxprenolol es un betabloqueante no selectivo que posee cierta actividad simpaticomimética intrínseca. Debido a su función de betabloqueante, el oxprenolol se ha usado para el tratamiento de diversas enfermedades tales como angina de pecho, ritmos cardíacos anómalos y presión arterial alta. El oxprenolol es lipófilo y atraviesa la barrera hematoencefálica más fácilmente que otros betabloqueantes más hidrosolubles. Como resultado, el oxprenolol está asociado con una mayor incidencia de efectos secundarios relacionados con el SNC que otros betabloqueantes, pero también tiene modos de acción más centrales en el SNC. En los documentos WO 2007/014219 A2 y US 2005/143378 se ha sugerido el uso de oxprenolol racémico para el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica.

35 Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende oxprenolol de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica como se define en las reivindicaciones.

La presente divulgación se refiere a composiciones enriquecidas con S-enantiómeros de betabloqueantes o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y usos de los mismos, incluyendo usos de las composiciones de betabloqueantes para tratar la esclerosis lateral amiotrófica. El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el betabloqueante tiene un centro quiral y la composición está enantioméricamente enriquecida para el S-enantiómero.

La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, un método de prolongación de la supervivencia de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el betabloqueante tiene un centro quiral y la composición está enantioméricamente enriquecida para el S-enantiómero.

La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, un método para retrasar el desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el betabloqueante tiene un centro quiral y la composición está enantioméricamente enriquecida para el S-enantiómero.

La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, un método de prevención de la pérdida de masa magra de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el betabloqueante tiene un centro quiral y la composición está enantioméricamente enriquecida para el S-enantiómero.

La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, un método para prevenir la atrofia muscular de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el betabloqueante tiene un centro quiral y la composición está enantioméricamente enriquecida para el S-enantiómero.

La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, un método de mejora de la calidad de vida en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el betabloqueante tiene un centro quiral y la composición está enantioméricamente enriquecida para el S-enantiómero.

Según la invención, el betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. La composición de la presente invención comprende un exceso enantiomérico de al menos un 60 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 80 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 99 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos un 99,9 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la esclerosis lateral amiotrófica es esclerosis lateral amiotrófica esporádica. En algunas realizaciones, la esclerosis lateral amiotrófica es esclerosis lateral amiotrófica familiar. En algunas realizaciones, la esclerosis lateral amiotrófica es esclerosis lateral amiotrófica del Pacífico occidental. En algunas realizaciones, la esclerosis lateral amiotrófica es esclerosis lateral amiotrófica juvenil. En algunas realizaciones, la esclerosis lateral amiotrófica es enfermedad de Hirayama. En algunas realizaciones, la esclerosis lateral amiotrófica es parálisis bulbar progresiva (PBP), atrofia muscular progresiva (AMP), esclerosis lateral primaria (ELP) o ELA con implicación multisistémica. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral. En algunas realizaciones, la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg diariamente. En algunas realizaciones, la composición se administra diariamente o dos veces al día.

La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el betabloqueante tiene un centro quiral y la composición está enantioméricamente enriquecida para el S-enantiómero; y un vehículo farmacéuticamente aceptable para tratar la esclerosis lateral amiotrófica. Según la invención, el betabloqueante es oxprenolol.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un diagrama que muestra una evaluación sintomatológica clínica del ratón transgénico con ELA B6SJL-Tg(SOD1*G93A)1Gur/J.

La Figura 2 es un gráfico que muestra el porcentaje de supervivencia de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol o un placebo (plac). El tamaño de la muestra en la población se indica mediante "n".

La Figura 3 es un gráfico que muestra el porcentaje de supervivencia de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol, S-pindolol o un placebo. El tamaño de la muestra en la población se indica mediante "n". "CRI" se refiere al cociente de riesgos instantáneos. "IC" se refiere al intervalo de confianza. "IC 95 %" es intervalo de confianza al 95 %, "p" se refiere a valor de p.

La Figura 4 es un gráfico que muestra el porcentaje de supervivencia de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol (sox10), R-oxprenolol (rox10), oxprenolol (ox20), riluzol (riluzol), propanolol (prop) o un placebo (plac). El tamaño de la muestra en la población se indica mediante "n". "CRI" se refiere al cociente de riesgos instantáneos. "IC" se refiere al intervalo de confianza. "IC 95 %" es intervalo de confianza al 95 %. "p" se refiere a valor de p.

La Figura 5 es un gráfico que muestra el cambio de peso corporal por día de supervivencia después del comienzo de ELA de poblaciones de ratones a las que se administraron diversas dosis del S-oxprenolol, S-pindolol o un placebo. El tamaño de la muestra en la población se indica mediante "n".

La Figura 6 es un gráfico que muestra el cambio de masa corporal magra (en gramos ("g")) de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol o un placebo.

La Figura 7 es un gráfico que muestra el cambio de masa corporal magra por día de supervivencia después del comienzo de ELA de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol, S-pindolol o un placebo. El asterisco (*) indica que el valor de p es menor de 0,05 frente a placebo.

La Figura 8 es un gráfico que muestra la masa del músculo gastrocnemio (en gramos ("g")) en poblaciones de ratones a las que se administró un placebo.

La Figura 9 es un gráfico que muestra la masa del músculo gastrocnemio (en gramos ("g")) en poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol.

La Figura 10 es un gráfico que muestra la masa del músculo tibial anterior (en gramos ("g")) en poblaciones de ratones a las que se administró un placebo.

La Figura 11 es un gráfico que muestra la masa del músculo tibial anterior (en gramos ("g")) en poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol.

La Figura 12 es un gráfico que muestra el cambio de masa grasa (en gramos ("g")) de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol o un placebo.

La Figura 13 es un gráfico que muestra el cambio de masa grasa por día de supervivencia después del comienzo

de ELA de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol, S-pindolol o un placebo. El asterisco (*) indica que el valor de p es menor de 0,05 frente a placebo.

La Figura 14 es un gráfico que muestra el porcentaje de supervivencia de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol, rilutek, propranolol, oxprenolol (racémico) o R-oxprenolol. El tamaño de la muestra en la población se indica mediante "n".

La Figura 15 es un gráfico que muestra el porcentaje de supervivencia de poblaciones de ratones macho a las que se administró S-oxprenolol, rilutek, propranolol, oxprenolol (racémico) o R-oxprenolol. El tamaño de la muestra en la población se indica mediante "n".

La Figura 16 es un gráfico que muestra el porcentaje de supervivencia de poblaciones de ratones hembra a las que se administró S-oxprenolol, rilutek, propranolol, oxprenolol (racémico) o R-oxprenolol. El tamaño de la muestra en la población se indica mediante "n".

La Figura 17 es un gráfico que muestra el cambio en la progresión de la enfermedad puntuada desde la puntuación 1 a la puntuación 2 de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol, rilutek, propranolol, oxprenolol (racémico) o R-oxprenolol.

La Figura 18 es un gráfico que muestra el cambio en la progresión de la enfermedad puntuada desde la puntuación 2 a la puntuación 3 de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol, rilutek, propranolol, oxprenolol (racémico) o R-oxprenolol.

La Figura 19 es un gráfico que muestra el cambio en la progresión de la enfermedad puntuada desde la puntuación 1 a la puntuación 3 de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol, rilutek, propranolol, oxprenolol (racémico) o R-oxprenolol.

La Figura 20A es un gráfico que muestra el cambio en el peso corporal de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek. La Figura 20B es un gráfico que muestra el cambio en el peso corporal de poblaciones de ratones macho a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek. La Figura 20C es un gráfico que muestra el cambio en el peso corporal de poblaciones de ratones hembra a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek. La Figura 20D es un gráfico que muestra el cambio en la masa magra de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek. La Figura 20E es un gráfico que muestra el cambio en la masa magra de poblaciones de ratones macho a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek. La Figura 20F es un gráfico que muestra el cambio en la masa magra de poblaciones de ratones hembra a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek. La Figura 20G es un gráfico que muestra el cambio en la masa grasa de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek. La Figura 20H es un gráfico que muestra el cambio en la masa grasa de poblaciones de ratones macho a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek. La Figura 20I es un gráfico que muestra el cambio en la masa grasa de poblaciones de ratones hembra a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek. El tamaño de la muestra en la población se indica mediante "n".

La Figura 21A es un gráfico que muestra la masa cardíaca de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek al final del estudio. La Figura 21B es un gráfico que muestra la masa cardíaca de poblaciones de ratones macho a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek al final del estudio. La Figura 21C es un gráfico que muestra la masa cardíaca de poblaciones de ratones hembra a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek al final del estudio. La Figura 21D es un gráfico que muestra el peso del músculo gastrocnemio de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek al final del estudio. La Figura 21E es un gráfico que muestra el peso del músculo gastrocnemio de poblaciones de ratones macho a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek al final del estudio. La Figura 21F es un gráfico que muestra el peso del músculo gastrocnemio de poblaciones de ratones hembra a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek al final del estudio. La Figura 21G es un gráfico que muestra el peso del músculo tibial de poblaciones de ratones a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek al final del estudio. La Figura 21H es un gráfico que muestra el peso del músculo tibial de poblaciones de ratones macho a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek al final del estudio. La Figura 21I es un gráfico que muestra el peso del músculo tibial de poblaciones de ratones hembra a las que se administró S-oxprenolol, R-oxprenolol o rilutek al final del estudio. El tamaño de la muestra en la población se indica mediante "n".

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona el uso de una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante para conseguir resultados beneficiosos en individuos que tienen esclerosis lateral amiotrófica, tales como tratar la esclerosis lateral amiotrófica, prolongar la supervivencia, evitar la pérdida de masa magra, mejorar la calidad de vida y/o tratar la atrofia muscular. En una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un centro quiral y la composición está enantioméricamente enriquecida para el S-enantiómero. Por tanto, como se usa en el presente documento, "composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante" se refiere a un betabloqueante que tiene un centro quiral y la composición se enriquece enantioméricamente para el S-enantiómero. Según la presente invención, el betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se basa en el hallazgo sorprendente de que el S-oxprenolol mejoraba significativamente la supervivencia en animales que tenían esclerosis lateral amiotrófica en un experimento usando un modelo animal de esclerosis lateral amiotrófica. Se observaron otros efectos de las composiciones en la conservación de la masa corporal magra y conservación de la pérdida de peso corporal en los animales. Al menos, estos efectos sugieren que

S-oxprenolol es eficaz en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica y prolongación de la supervivencia.

Por tanto, la presente divulgación, en un aspecto, proporciona métodos para tratar la esclerosis lateral amiotrófica, prolongar la supervivencia, evitar la pérdida de masa magra, prevenir y/o tratar la atrofia muscular o mejorar la calidad de vida en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se desvela en el presente documento, el betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporcionan kits, dosificaciones unitarias, medicinas y artículos de fabricación que son útiles para métodos descritos en el presente documento.

Definiciones

Los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa. Cualquier término sin definir tiene su significado reconocido en la técnica.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados incluyendo resultados clínicos. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: aliviar uno o más síntomas que resultan de la enfermedad, reducir el grado de la enfermedad, estabilizar la enfermedad (por ejemplo, prevenir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad), prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad, prevenir o retrasar la recidiva de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, mejorar la patología, proporcionar una remisión (parcial o total) de la enfermedad, reducir la dosis de una o más medicaciones adicionales necesarias para tratar la enfermedad, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia. También está abarcada por "tratamiento" una reducción de las consecuencias patológicas de la esclerosis lateral amiotrófica. Los métodos desvelados en el presente documento contemplan uno cualquiera o más de estos aspectos del tratamiento.

El término "individuo" se refiere a un mamífero e incluye, pero sin limitación, ser humano, bovino, caballo, felino, canino, roedor o primate. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar esclerosis lateral amiotrófica. Un individuo "en riesgo" puede tener o no una enfermedad detectable, y puede haber presentado o no una enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. "En riesgo" indica que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar esclerosis lateral amiotrófica que un individuo sin este o estos factores de riesgo.

Como se usa en el presente documento, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad significa diferir, impedir, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad. Este retraso puede ser de diferentes periodos de tiempo, dependiendo de los antecedentes de la enfermedad y/o del individuo que se trate. Como resulta evidente para un experto en la materia, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, incluir la prevención, en el sentido de que el individuo no desarrolla la enfermedad. Un método que "retrasa" el desarrollo de una enfermedad es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un plazo dado y/o reduce el alcance de la enfermedad en un plazo dado, en comparación con no usar el método. Dichas comparaciones se basan normalmente en estudios clínicos, que usan un número estadísticamente significativo de sujetos.

Como se usa en el presente documento, por "terapia de combinación" se entiende que un primer agente se administra junto con otro agente. "Junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento, tal como la administración de una composición de nanopartículas descrita en el presente documento además de la administración del otro agente al mismo individuo. Por tanto, "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después de la otra modalidad de tratamiento al individuo. Se considera que dichas combinaciones son parte de un único régimen de tratamiento.

La expresión "cantidad eficaz" usada en el presente documento se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad específico, tal como mejorar, paliar, aliviar y/o retrasar uno o más de sus síntomas. En referencia a la esclerosis lateral amiotrófica, una cantidad eficaz comprende una cantidad suficiente para prevenir o retrasar otros síntomas no deseados asociados con la esclerosis lateral amiotrófica. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para prevenir o retrasar la recidiva. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones.

La expresión "administración simultánea", como se usa en el presente documento, significa que una primera terapia y una segunda terapia en una terapia de combinación se administran con una separación temporal de no más de

aproximadamente 15 minutos, tal como no más de aproximadamente 10, 5 o 1 minuto. Cuando la primera y la segunda terapia se administran simultáneamente, la primera y la segunda terapia pueden estar contenidas en la misma composición (por ejemplo, una composición que comprende tanto una primera como una segunda terapia) o en composiciones separadas (por ejemplo, una primera terapia en una composición y una segunda terapia está contenida en otra composición).

Como se usa en el presente documento, la expresión "administración secuencial" significa que la primera terapia y la segunda terapia en una terapia de combinación se administran con una separación temporal de más de aproximadamente 15 minutos, tal como más de aproximadamente cualquiera de 20, 30, 40, 50, 60 o más minutos. Cualquiera de la primera terapia o la segunda terapia puede administrarse en primer lugar. La primera y la segunda terapia están contenidas en composiciones separadas, que pueden estar contenidas en los mismos o en diferentes envases o kits.

Como se usa en el presente documento, la expresión "administración concurrente" significa que la administración de la primera terapia y la de una segunda terapia en una terapia de combinación se solapan entre sí.

Como se usa en el presente documento, por "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente compatible" se entiende un material que no es indeseable biológicamente o de otra manera, por ejemplo, el material puede incorporarse en una composición farmacéutica administrada a un individuo sin provocar ninguna interacción o efecto biológico indeseable significativo de una manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables han cumplido preferentemente los criterios exigidos de ensayos toxicológicos y de fabricación y/o se incluyen en la guía de excipientes elaborada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Un "acontecimiento adverso" o "AA" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier incidencia médica perjudicial en un individuo que recibe un producto farmacéutico comercializado o en un individuo que participa en un ensayo clínico que está recibiendo un agente farmacéutico de investigación o que no es de investigación.

El término "isómeros" o "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse a la compañera de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que se superponen a su compañera de imagen especular.

El término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros con dos o más centros de asimetría y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí.

El término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla equimolar de dos enantiómeros se denomina "mezcla racémica" o un "racemato".

La expresión "enantioméricamente enriquecida" significa que la mezcla racémica (es decir, mezcla de los enantiómeros 50/50) se ha purificado tal que un enantiómero constituya más del 50 % de la cantidad total del compuesto presente. Por ejemplo, una composición que está enantioméricamente enriquecida para S-oxprenolol es una composición en la que más del 50 % del oxprenolol es el enantiómero S de oxprenolol (S-oxprenolol).

El grado de enriquecimiento enantiomérico de una composición puede determinarse mediante "exceso enantiomérico", o ee. El "exceso enantiomérico" representa el porcentaje de un enantiómero en exceso respecto al otro. Por ejemplo, una composición que tiene una mezcla 75:25 de S-oxprenolol y R-oxprenolol tiene un $75 - 25 = 50$ % de ee, mientras que una mezcla racémica 50:50 tiene un $50 - 50 = 0$ % de ee. El valor de ee será un número de 0 a 100, siendo 0 racémico y siendo 100 un único enantiómero puro.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para administración a un sujeto, tal como un mamífero (sales con contraiones que tienen una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Tales sales pueden derivarse de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, sales que se derivan de varios contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la materia e incluyen, a modo de ejemplo únicamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tal como clorhidrato, bromhidrato, formiato, tartrato, besilato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

La expresión "sal del mismo" significa un compuesto formado cuando un protón de un ácido se reemplaza por un catión, tal como un catión metálico o un catión orgánico y similares. Cuando sea aplicable, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es necesario para las sales de compuestos intermedios que no están destinados a la administración al sujeto. A modo de ejemplo, las sales de los presentes compuestos incluyen aquellas

en las que el compuesto está protonado por un ácido inorgánico u orgánico para formar un catión, con la base conjugada del ácido inorgánico u orgánico como el componente aniónico de la sal.

5 "Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitación, metanol, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y agua. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

10 Se apreciará que la expresión "o una sal o solvato del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales y solvatos, tales como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto en cuestión.

15 Como se usa en el presente documento, "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento. Como tal, "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento anterior, durante o después de la administración de otra modalidad de tratamiento al individuo.

20 Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el" o "la", incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

25 La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que se refieren a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, una descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

Se entiende que aspectos y variaciones de la invención descrita en el presente documento incluyen "que consiste" y/o "que consiste esencialmente en" aspectos y variaciones.

25 **Métodos de la presente invención**

30 La presente divulgación, en un aspecto, proporciona métodos para tratar la esclerosis lateral amiotrófica. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg).

50 En algunas realizaciones, se proporciona un método para prolongar la supervivencia de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para prolongar la supervivencia en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para prolongar la supervivencia de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas

realizaciones, el método prolonga la supervivencia del individuo en al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses.

5 En algunas realizaciones, se proporciona un método para prolongar la supervivencia libre de progresión en un individuo con esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para prolongar la supervivencia libre de progresión en un individuo con esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para prolongar la supervivencia libre de progresión en un individuo con esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg).

25 En algunas realizaciones, se proporciona un método para aliviar uno o más síntomas asociados con la esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para aliviar uno o más síntomas asociados con la esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para aliviar uno o más síntomas asociados con la esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg).

45 En algunas realizaciones, se proporciona un método para retrasar el desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). La composición comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para retrasar el desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para retrasar el desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el método prolonga la supervivencia del individuo en al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses.

65 En algunas realizaciones, se proporciona un método para prevenir la pérdida de masa corporal magra en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una

composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la pérdida de masa corporal magra en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). En algunas realizaciones, el método para tratar la pérdida de masa corporal magra es revertir el desgaste muscular o aumentar el peso muscular. El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para prevenir la pérdida de masa corporal magra en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para prevenir la pérdida de masa corporal magra en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, la pérdida de masa corporal magra del individuo no es superior a aproximadamente el 10 % (por ejemplo no superior a aproximadamente cualquiera del 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 % o 5 %) de la masa corporal magra total. En algunas realizaciones, la pérdida de masa corporal magra se evalúa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes a 2 años (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses).

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar el desgaste muscular en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar el desgaste muscular en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar el desgaste muscular en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, la atrofia muscular progresiva del individuo no es superior a aproximadamente el 10 % (por ejemplo no superior a aproximadamente cualquiera del 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 % o 5 %) del peso corporal total. En algunas realizaciones, la atrofia muscular progresiva se evalúa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes a 2 años (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses). En algunas realizaciones, el método causa una reducción de la atrofia muscular progresiva, es decir, una ralentización de la pérdida de músculo en el individuo. En algunas realizaciones, el método causa una reversión de la atrofia muscular progresiva, es decir, un aumento del peso muscular en el individuo.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar la calidad de vida de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar la calidad de vida de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar la calidad de vida de un individuo

que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la
5 composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). La mejora de la calidad de vida se puede evaluar, por ejemplo, mediante la ingesta de alimento, la actividad locomotora, la mejora del cansancio o la disnea o las puntuaciones de evaluación global del paciente, en las puntuaciones de baterías cortas de rendimiento físico, en la evaluación clínica estándar del rendimiento funcional, la fuerza muscular, la velocidad de la
10 marcha, la fuerza de la pierna y la fuerza de agarre de la mano, la prueba de marcha de 6 minutos en pasillo, la potencia para subir escaleras, la capacidad para tolerar ciclos de quimioterapia y otras pruebas o instrumentos o cuestionarios que evalúan la calidad de vida del paciente.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para aumentar la ingesta de alimentos de un individuo que tiene
15 esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como
20 al menos aproximadamente uno cualquiera del 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para aumentar la ingesta de alimentos de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición
25 comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para aumentar la ingesta de alimentos de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-
30 oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg).

En algunas realizaciones, se proporciona un método para aumentar la actividad locomotora de un individuo que tiene
35 esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como
40 al menos aproximadamente uno cualquiera del 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para aumentar la actividad locomotora de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición
45 comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para aumentar la actividad locomotora de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-
50 oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg).

En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar la fatiga o disnea en un individuo que tiene esclerosis
55 lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como
60 al menos aproximadamente uno cualquiera del 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar la fatiga o disnea en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %)
65 de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar la fatiga o disnea en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una

cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg).

En algunas realizaciones, se proporciona un método para prevenir la pérdida de peso corporal de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para prevenir la pérdida de peso corporal de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para prevenir la pérdida de peso corporal de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el peso corporal del individuo no es superior a aproximadamente el 20 % (por ejemplo no superior a aproximadamente cualquiera del 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 % o 5 %) del peso corporal total. En algunas realizaciones, la pérdida de peso corporal se evalúa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes a 2 años (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses).

En algunas realizaciones, se proporciona un método para prevenir la pérdida de grasa corporal en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para prevenir la pérdida de grasa corporal en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para prevenir la pérdida de grasa corporal en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, la pérdida de grasa corporal del individuo no es superior a aproximadamente el 10 % (por ejemplo no superior a aproximadamente cualquiera del 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 % o 5 %) de la grasa corporal total. En algunas realizaciones, la pérdida de grasa corporal se evalúa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes a 2 años (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses).

En algunas realizaciones, se proporciona un método para proporcionar efectos cardioprotectores en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). En algunas realizaciones, se proporciona un método para prevenir el desgaste de un músculo cardíaco en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para proporcionar efectos

cardioprotectores en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para

5 prevenir el desgaste de un músculo cardíaco en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para proporcionar efectos cardioprotectores en un individuo que tiene

10 esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a

15 aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, se proporciona un método para prevenir el desgaste de un músculo cardíaco en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a

20 aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). Los efectos cardioprotectores incluyen uno o más de los siguientes: prevenir y tratar la fibrilación auricular y la fibrilación ventricular, mejorar las arritmias, mejorar la función diastólica del corazón y prevenir y tratar la fibrosis del corazón. Los métodos descritos en el presente documento son, por lo tanto, útiles para uno o más de estos efectos cardioprotectores.

25

En algunas realizaciones, se proporciona un método para prevenir la muerte súbita y / o la muerte cardiovascular en un individuo con esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como una composición que tiene al menos uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de ee). El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 60 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para prevenir la muerte súbita y / o la muerte cardiovascular en un individuo con esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método para

30 prevenir la muerte súbita y / o la muerte cardiovascular en un individuo con esclerosis lateral amiotrófica, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg).

35

40

45

Los métodos descritos en el presente documento también pueden ser útiles para uno cualquiera o más de los siguientes: 1) prevenir la pérdida de músculo esquelético asociada con la esclerosis lateral amiotrófica; 2) tratar la debilidad muscular asociada con la esclerosis lateral amiotrófica; 3) fortalecer el músculo esquelético en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica; 4) tratamiento de la atrofia muscular asociada con la esclerosis lateral amiotrófica; 5) tratar la disnea asociada con cambios musculares en el la esclerosis lateral amiotrófica; y 6) mejorar la resistencia al cansancio del músculo en la esclerosis lateral amiotrófica. El músculo esquelético incluye, pero sin limitación, músculo gastrocnemio, músculo tibial, músculo sóleo y músculo extensor largo de los dedos (ELD), cuádriceps, isquiotibiales, músculos posturales, músculos de la mano, tríceps, bíceps, músculo masetero y otros

50 músculos de la mandíbula y músculo intercostal y otros músculos respiratorios. La presente solicitud abarca cualquiera de estos métodos.

55

En algunas realizaciones, al individuo se le ha diagnosticado o se sospecha que tiene esclerosis lateral amiotrófica. En algunas realizaciones, el individuo muestra uno o más síntomas asociados con la esclerosis lateral amiotrófica. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano. En algunas realizaciones, el individuo tiene al menos aproximadamente cualquiera de 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 u 85 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo es masculino. En algunas realizaciones, el individuo es femenino. En algunas realizaciones, el individuo ha sido tratado previamente para la esclerosis lateral amiotrófica. En algunas realizaciones, el individuo no ha sido tratado previamente para la esclerosis lateral amiotrófica.

60

65

La esclerosis lateral amiotrófica abarca un espectro de síndromes neurodegenerativos caracterizados por parálisis

muscular progresiva que refleja la degeneración de neuronas motoras en el cerebro y la médula espinal. Es una enfermedad debilitante con etiología variada caracterizada por debilidad rápidamente progresiva, atrofia muscular y fasciculaciones, espasticidad muscular, dificultad para hablar (disartria), dificultad para tragar (disfagia) y dificultad para respirar (disnea).

- 5 La esclerosis lateral amiotrófica puede diagnosticarse mediante la observación de síntomas y señales. Un individuo puede someterse a exámenes neurológicos a intervalos regulares para ver si los síntomas están empeorando. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, atrofia muscular, hiperreflexia (reflejos hiperactivos, incluyendo fasciculaciones y movimiento espástico) y espasticidad (estiramiento y contracción de los músculos, rigidez muscular).
- 10 Pueden realizarse ensayos para obtener información definitiva para diagnosticar ELA o descartar enfermedades distintas de ELA. Dichos ensayos incluyen la electromiografía (EMG), ensayo de velocidad de conducción nerviosa (VCN), captura de imágenes por resonancia magnética (IRM), punción lumbar, rayos x, mielograma de la columna cervical y biopsia muscular y/o nerviosa.
- 15 En algunas realizaciones, el individuo tiene esclerosis lateral amiotrófica de estadio temprano. En algunas realizaciones, el individuo tiene esclerosis lateral amiotrófica de estadio medio. En algunas realizaciones, el individuo tiene esclerosis lateral amiotrófica de estadio tardío.

En ELA de estadio temprano, el individuo puede tener cualquiera de los siguientes síntomas.

20

Músculos	Efectos físicos
Los síntomas pueden estar limitados a una única región del cuerpo. Los síntomas leves pueden afectar a más de una región.	
Músculos caracterizados por:	Pueden experimentar síntomas tales como:
Débil y blando o rígido, tirante y espástico	Fatiga
Calambres y fasciculación	Mal equilibrio
Atrofia (pérdida de masa muscular)	Habla farfullante
	Agarre débil
	Tropezos al caminar

En ELA de estadio medio, el individuo puede tener cualquiera de los siguientes síntomas.

Músculos	Efectos físicos
Síntomas se generalizan. Algunos músculos están paralizados, mientras que otros están debilitados o no afectados. Pueden continuar las fasciculaciones.	Los músculos que no se usan pueden provocar contracturas - las articulaciones se hacen rígidas, dolorosas y pueden deformarse. Como resultado de la debilidad de los músculos, un individuo con ELA puede:
	Necesitar ayuda para estar de pie
	Tener dificultad al comer y tragar, lo que provoca ahogos
	Tener dificultad para respirar, especialmente tumbado
	Algunas personas con ELA experimentan ataques de risa o llanto incontrolados e inapropiados (denominado labilidad afectiva o LA).

25

En ELA de estadio tardío, el individuo puede tener cualquiera de los siguientes síntomas.

Músculos.	Efectos físicos
La mayoría de los músculos voluntarios están paralizados. La capacidad de sacar y meter aire en los pulmones está gravemente dañada.	La mayoría de las personas en estadios tardíos de ELA tienen movilidad gravemente limitada y son incapaces de cubrir sus propias necesidades.
	Fatiga
	Pensamiento confuso
	Cefaleas
	Susceptibilidad a la neumonía
	Puede que el habla ya no sea posible
	Puede que comer y beber por la boca ya no sea posible

5 Como se usa en el presente documento, la "esclerosis lateral amiotrófica" o "ELA" incluye el espectro de síndromes neurodegenerativos conocidos con los nombres de ELA clásica (de Charcot), enfermedad de Lou Gehrig, enfermedad de las neuronas motoras (ENM), parálisis bulbar progresiva (PBP), atrofia muscular progresiva (AMP), esclerosis lateral primaria (ELP), ELA de aparición bulbar, ELA de aparición espinal y ELA con implicación multisistémica (Wijesekera LC y Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet Journal of Rare Disease 2009, 4:3). Los tipos de ELA incluyen ELA esporádica, ELA familiar, ELA del Pacífico occidental, ELA juvenil y enfermedad de Hirayama.

10 Los tipos de ELA incluyen ELA esporádica, ELA familiar y variantes, incluyendo ELA del Pacífico occidental, ELA juvenil y enfermedad de Hirayama. La presente divulgación proporciona un método para tratar la ELA, incluyendo ELA esporádica, ELA familiar y variantes, incluyendo ELA del Pacífico occidental, ELA juvenil y enfermedad de Hirayama.

15 Aproximadamente 10 % de los casos de ELA son familiares. El 90 % restante son esporádicos y se cree que son multifactoriales, contribuyendo tanto componentes ambientales como genéticos a la susceptibilidad a la enfermedad. La genética tanto de ELAF como de ELAE es compleja. Aproximadamente 20 % de los casos con ELAF autosómica dominante y 2 % de los pacientes con ELAE muestran mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa de cobre/cinc (SOD1) en el cromosoma 21. Se cree que mutaciones en el gen provocan enfermedad mediante una ganancia de función tóxica en lugar de provocar alteración de la función antioxidante de la enzima SOD1. Aunque genes diferentes de SOD1 se han asociado con la ELA familiar, incluyendo alsina (ALS2), senataxina (ALS4) o Angiogenina, el defecto genético aún no se ha identificado en la mayoría de los casos.

25 Las ELA esporádica y familiar (ELAE y ELAF, respectivamente) son clínica y patológicamente similares, lo que sugiere una patogenia común. Ambas formas producen evidencias patológicas similares, incluyendo debilidad muscular progresiva, atrofia y espasticidad, cada una de las cuales refleja la degeneración y muerte de neuronas motoras superiores e inferiores. La denervación de los músculos respiratorios y el diafragma es en general el acontecimiento letal. En la práctica médica actual, las expresiones "ELA de aparición bulbar" y "ELA de aparición espinal" han reemplazado los términos PBP y ELA de Charcot. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con ELA típica tienen una forma espinal de la enfermedad (aparición en las extremidades) y presentan síntomas relacionados con debilidad y atrofia muscular focal, donde los síntomas pueden comenzar de forma distante o próxima en las extremidades superiores e inferiores. Gradualmente, puede desarrollarse espasticidad en las extremidades atroficas debilitadas, lo que afecta a la destreza manual y la marcha. Los pacientes con ELA de aparición bulbar habitualmente presentan disartria y disfagia para sólidos y líquidos, y los síntomas de las extremidades pueden desarrollarse casi simultáneamente con síntomas bulbares, y en la amplia mayoría de los casos aparecerán en un periodo de 1-2 años. La parálisis es progresiva y conduce a la muerte debido a insuficiencia respiratoria en un periodo de 2-3 años para casos de aparición bulbar y 3-5 años para casos de ELA de aparición en articulaciones.

40 La ELA del Pacífico occidental es una enfermedad neurológica singular identificada inicialmente entre el pueblo chamorro de Guam y se caracteriza por una combinación de síntomas que incluyen postura encorvada, una cara inexpressiva, demencia, movimiento lento con arrastre, un temblor en reposo que se detiene tras una acción voluntaria, movimientos lentos y atrofia muscular que da como resultado músculos que se hunden en la mano. Algunos pacientes tienen características del parkinsonismo combinadas con demencia (complejo de demencia del parkinsonismo, CDP). En otros más, solamente se observa demencia. Neuropatológicamente, todas las formas clínicas de la enfermedad dan como resultado una característica específica, los ovillos neurofibrilares, hallados en la corteza y en la médula espinal. Debido a que la enfermedad tiene aspectos que se asemejan a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Parkinson (EP) y enfermedad de Alzheimer (EA), esta enfermedad se conoce como ELA del Pacífico occidental o esclerosis lateral amiotrófica-complejo de demencia del parkinsonismo de Guam (ELA-CDP) y también

se conoce como lytico-bodig.

La ELA juvenil es una enfermedad de las neuronas motoras de los adolescentes que es clínicamente indistinguible de la ELA. El comienzo es entre las edades de doce y dieciséis años y se produce antes de los 25 años de edad.

5 En la enfermedad de Hirayama, se localiza atrofia de un brazo asociada con aumento de los reflejos lo que implica la presencia de daño de las neuronas motoras superiores e inferiores. Sin embargo, la enfermedad de Hirayama implica un problema en el punto de unión entre la columna cervical y el cráneo donde hay presión en la médula espinal cervical. Para detectar la enfermedad de Hirayama, es necesario realizar una IRM en diferentes posiciones incluyendo flexión y extensión del cuello.

15 Otros síndromes relacionados con el espectro de trastornos de ELA incluyen parálisis bulbar progresiva (PBP), atrofia muscular progresiva (AMP), esclerosis lateral primaria (ELP) y ELA con implicación multisistémica. La presente divulgación proporciona un método para tratar un síndrome relacionado con el espectro de trastornos de ELA, tal como parálisis bulbar progresiva (PBP), atrofia muscular progresiva (AMP), esclerosis lateral primaria (ELP) o ELA con implicación multisistémica.

20 La parálisis bulbar progresiva (PBP) es una enfermedad de las neuronas motoras, en la que los nervios que alimentan los músculos bulbares son atacados. La PBP se caracteriza por la degeneración de neuronas motoras en la corteza cerebral, médula espinal, tronco encefálico y vías piramidales. Los síntomas de la parálisis bulbar progresiva pueden incluir dificultad progresiva para masticar, hablar y tragar. Los pacientes también pueden mostrar reflejos faríngeos reducidos, movimientos palatinos débiles, fasciculaciones y movimiento débil de los músculos faciales y la lengua. En casos avanzados de PBP, el paciente puede ser incapaz de protruir su lengua o manipular la comida en su boca.

25 La atrofia muscular progresiva (AMP, también atrofia muscular de Duchenne-Aran o enfermedad de Duchenne-Aran) es una enfermedad de las neuronas motoras que afecta a las neuronas motoras inferiores. Los síntomas de AMP incluyen atrofia, fasciculación y debilidad muscular. Algunos pacientes tienen síntomas restringidos a los brazos o las piernas.

30 La esclerosis lateral primaria (ELP) es una enfermedad neuromuscular caracterizada por debilidad muscular progresiva en los músculos voluntarios. La ELP afecta a las neuronas motoras superiores. Los síntomas incluyen dificultad para mantener el equilibrio y debilidad y rigidez en las piernas. Otros síntomas habituales son espasticidad (contracción muscular involuntaria debida al estiramiento del músculo). También pueden ser dificultad para respirar en los estadios tardíos de la enfermedad, lo que provoca que los pacientes desarrollen insuficiencia respiratoria. La hiperreflexia es otra característica de la ELP como se ve en pacientes que presentan el signo de Babinski. Algunas personas presentan labilidad emocional y urgencia urinaria, y ocasionalmente personas con ELP experimentan cambios cognitivos leves detectables en ensayos neuropsicológicos, particularmente en medidas de la función ejecutiva.

40 En algunas realizaciones, los beneficios de administrar las composiciones para aliviar los síntomas o tratar ELA pueden evaluarse mediante los siguientes ensayos: una reducción en la tasa de disminución en la puntuación de ALSFRS-R, la puntuación de ensayo de músculo manual (MMT), el valor predicho por porcentaje de capacidad vital lenta (VC), la puntuación de calidad de vida específica de ELA (ALSSQoL) y la puntuación de escala de resultados de salud de 5 dimensiones de EuroQol (EQ-5D). Otro ensayo adecuado para evaluación incluye una reducción de la tasa de aumento en la puntuación de carga del cuidador de Zarit (ZBI). Otro ensayo adecuado para la evaluación es el uso de miografía de impedancia eléctrica como un biomarcador (Rutkove *et al.*, Amyotroph Lateral Scler. septiembre de 2012; 13(5):439-4). En algunas realizaciones, la tasa de reducción en, o el síntoma medido por, la puntuación de ALSFRS-R se reduce en al menos 15 % en comparación con un individuo con ELA al que no se le administra S-oxprenolol.

50 **Betabloqueantes**

Los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración de composiciones que comprenden betabloqueantes. Los betabloqueantes, que se usan para tratar la hipertensión, pueden usarse para prevenir el comienzo de la esclerosis lateral amiotrófica y para tratar la esclerosis lateral amiotrófica. Por ejemplo, el uso de un betabloqueante en un individuo con ELA ha mostrado que el individuo ha prolongado la supervivencia en comparación con un individuo con ELA que no recibió un betabloqueante. Otros beneficios del uso de un betabloqueante incluyen la conservación de masa corporal magra y prevención de la pérdida de peso corporal. Estos efectos sugieren que pueden usarse betabloqueantes para tratar ELA, retrasar el desarrollo de ELA, aliviar los síntomas de ELA y mejorar la calidad de vida para pacientes de ELA.

60 En algunas realizaciones, el betabloqueante tiene actividad simpaticomimética intrínseca (ASI). En algunas realizaciones, el betabloqueante no tiene actividad simpaticomimética intrínseca (ASI). Se usa actividad simpaticomimética intrínseca para hacer referencia a betabloqueantes que pueden mostrar tanto agonismo como antagonismo en un receptor beta dado, dependiendo de la concentración del agente (betabloqueante) y la concentración del agente antagonizado.

En algunas realizaciones, donde el betabloqueante contiene un centro quiral, el betabloqueante es el S-enantiómero enriquecido enantioméricamente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 El betabloqueante es oxprenolol. El oxprenolol es un betabloqueante no selectivo que posee cierta actividad simpaticomimética intrínseca.

10 En algunas realizaciones, el betabloqueante también tiene actividad agonista de 5-HT_{1A}. El receptor de 5-HT_{1A} es un subtipo de receptor de 5-HT que se une con el neurotransmisor endógeno serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT). Oxprenolol es un agonista de 5-HT_{1A} parcial.

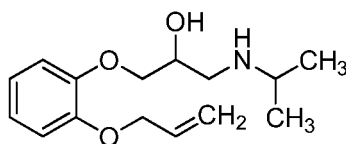
10 Composiciones S enantioméricamente enriquecidas de betabloqueantes

15 Los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración de una composición S enantioméricamente enriquecida de un bloqueador beta o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, que comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de un betabloqueante). La presente divulgación también proporciona composiciones de este tipo que son útiles para los métodos desvelados en el presente documento.

20 Cuando un compuesto tiene un centro quiral, el compuesto puede existir en formas ópticamente activas. Los compuestos ópticamente activos tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos "d" y "l" o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es "levógiro" y significando (+) o d que el compuesto es "dextrógiro". No hay correlación entre la nomenclatura para la estereoquímica absoluta y para la rotación de un enantiómero. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados "estereoisómeros", son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse "enantiómero", y una mezcla de tales isómeros se denomina a menudo una mezcla "enantiomérica" o "racémica". Cuando un compuesto tiene un centro quiral, hay dos enantiómeros: el enantiómero S y el enantiómero R.

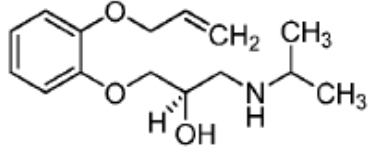
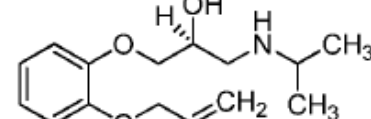
30 Las composiciones descritas en el presente documento están enriquecidas enantioméricamente para el enantiómero S. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % del enantiómero S del betabloqueante. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % del enantiómero S del betabloqueante. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 %, hasta el límite detectable de pureza, del enantiómero S del betabloqueante. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de cualquiera de aproximadamente un 60-69 %, un 70-79 %, un 80-89 %, 90-99 o 100 % del enantiómero S del betabloqueante. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % o el 100 % del enantiómero S del betabloqueante (es decir, el enantiómero S puro del betabloqueante). En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 o 100 % del enantiómero S del betabloqueante (es decir, enantiómero S puro del betabloqueante). Los métodos para hacer composiciones enantioméricamente enriquecidas de betabloqueantes son conocidos en la técnica.

45 El betabloqueante es oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Oxprenolol es 1-[2-(aliloxi)fenoxi]-3-(isopropilamino)propan-2-ol. La estructura del oxprenolol se muestra a continuación.



50 Oxprenolol es un compuesto con un centro quiral. Como una mezcla racémica, hay una mezcla de (R)-(+)-oxprenolol y (S)-(-)-oxprenolol. Métodos analíticos, tales como HPLC, puede usarse para la separación y le cuantificación de (R)-(+)-oxprenolol y (S)-(-)-oxprenolol en mezclas. Las estructuras de (R)-(+)-oxprenolol y (S)-(-)-oxprenolol se muestran a continuación.

55

	(R)-(+)-oxprenolol o R-oxprenolol (R)-1-(2-(aliloxi)fenoxi)-3-(isopropilamino)propan-2-ol
	(S)-(-)-oxprenolol o S-oxprenolol (S)-1-(2-(aliloxi)fenoxi)-3-(isopropilamino)propan-2-ol

Las composiciones descritas en el presente documento están enriquecidas enantioméricamente para S-oxprenolol. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 %, hasta el límite detectable de pureza, de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de cualquiera de aproximadamente un 60-69 %, un 70-79 %, un 80-89 %, 90-99 o 100 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 99 % o un 100 % de S-oxprenolol (es decir S-oxprenolol puro). En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 o 100 % de S-oxprenolol (es decir, S-oxprenolol puro). Los métodos de preparación de composiciones enriquecidas enantioméricamente de oxprenolol se conocen en la técnica.

Se establecen dos rutas principales para obtener compuestos enriquecidos enantioméricamente: (1) síntesis asimétrica y (2) resoluciones racémicas. (R. A. Sheldon: *The Industrial Síntesis de Optically Active Compounds*, en Miklós Simonyi (editor), *Problems and Wonders of Chiral Molecules*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1990, S. 349-386). Las síntesis dieron rendimientos medios-altos y un excelente exceso enantiomérico, pero las resoluciones están limitadas por un 50 % de rendimiento. Ambas tecnologías implican técnicas tales como la resolución cinética dinámica (DKR) y la extracción basada en membrana (Augustian J et al., *Process Biochemistry* Volumen 45, Problema 10, octubre de 2010, páginas 1587-1604). Un método describe el enriquecimiento enantiomérico de oxprenolol hasta un 68 % de exceso enantiomérico usando de una correa de rayón revestida de tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulosa (CTPC). (Yashima E. et al., *Tetrahedron: Asymmetry* Volumen 6, Problema 8, agosto de 1995, páginas 1889-1890).

Las composiciones descritas en el presente documento en algunas realizaciones están presentes en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más vehículos (o excipientes) farmacéuticamente aceptables. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es una sustancia que no es tóxica y, por lo demás, biológicamente adecuada para la administración a un sujeto. Tales excipientes facilitan la administración de los compuestos descritos en el presente documento y son compatibles con el principio activo. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen estabilizantes, lubricantes, tensioactivos, diluyentes, antioxidantes, aglutinantes, agentes colorantes, agentes espesantes, emulsionantes o agentes modificadores del sabor. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es estéril.

También se proporcionan en este contexto formas de dosificación unitaria que comprenden composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Estas formas de dosificación unitaria pueden almacenarse en un envase adecuado en dosis unitarias o múltiples y también pueden esterilizarse y sellarse adicionalmente. Las formas de dosificación unitaria se pueden proporcionar, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, viales y cualquier otra forma descrita en el presente documento.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición (tal como una composición farmacéutica, por ejemplo una dosis unitaria) que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición está enantioméricamente enriquecida para S-oxprenolol (por ejemplo, comprendiendo un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en la que la cantidad de S-oxprenolol en la composición (tal como composición farmacéutica) está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 70 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 80 a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 90 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 110 a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 120 a aproximadamente 130 mg, de aproximadamente 130 a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 140 a

aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 160 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 20 a aproximadamente 160 mg, incluyendo por ejemplo de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mg, 80 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 90 a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 120 mg. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración oral.

En algunas realizaciones, la composición se proporciona en una forma de liberación lenta. Por ejemplo, el oxprenolol se puede administrar en una forma de liberación lenta. (Eur J Drug Metab Pharmacokinet. Abril-Junio 1998; 23(2): 178-84; Bennett PN, Bennett J, Bradbrook I, Francis J, John VA, Rogers H, Turner P, Warrington SJ. Br J Clin Pharmacol. 1985;19 Supl. 2:171S-175S; y Woods KL, Jack DB, Kendall MJ, Halsey A, O'Donnell ML, Warrington SJ, John VA. Br J Clin Pharmacol. 1985;19 Supl. 2:177S-184S).

También se proporcionan artículos de fabricación que comprenden las composiciones, formulaciones y dosis unitarias descritas en el presente documento en un envase adecuado para su uso en los métodos de tratamiento, métodos de administración y regímenes de dosificación descritos en el presente documento. Los envases adecuados para las composiciones descritas en el presente documento son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, viales (tales como viales sellados), recipientes (tales como recipientes sellados), ampollas, botellas, frascos, envases flexibles (por ejemplo, Mylar sellado o bolsas de plástico), y similares. Estos artículos de fabricación pueden además esterilizarse y/o sellarse.

Dosis y vía de administración

La dosis de las composiciones descritas en el presente documento administradas a un individuo (tal como un ser humano) puede variar con la composición particular, el método de administración y la etapa particular de la esclerosis lateral amiotrófica. La cantidad debe ser suficiente para producir una respuesta deseable, tal como una respuesta terapéutica o profiláctica contra la esclerosis lateral amiotrófica. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, esa cantidad de la composición es una cantidad profilácticamente eficaz. En algunas realizaciones, la cantidad de oxprenolol total en la composición está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (es decir, un efecto por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o está en un nivel donde un efecto secundario potencial puede controlarse o tolerarse cuando se administra la composición al individuo.

En algunas realizaciones, la cantidad de una composición S enantioméricamente enriquecida de un bloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) en la composición se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de una composición S enantioméricamente enriquecida de un bloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) en la composición se incluye en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 70 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 80 a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 90 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 110 a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 120 a aproximadamente 130 mg, de aproximadamente 130 a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 140 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 160 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de una composición S enantioméricamente enriquecida de un bloqueante o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, S-oxprenolol) en la composición es de aproximadamente 20 a aproximadamente 160 mg, incluyendo por ejemplo de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mg, de 80 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 90 a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 120 mg.

En algunas realizaciones, la cantidad de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) en la composición, incluye al menos de aproximadamente 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg o 20 mg/kg. En algunas realizaciones, la cantidad de una composición S enantioméricamente enriquecida de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) en la composición, incluye menos de aproximadamente 35 mg/kg, 30 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 15 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg, 2,5 mg/kg, 2 mg/kg, 1 mg/kg, 0,5 mg/kg o 0,1 mg/kg.

Las frecuencias a modo de ejemplo de administración de dosis incluyen, pero sin limitación, semanalmente sin

interrupción; semanalmente, tres de cada cuatro semanas; una vez cada tres semanas; una vez cada dos semanas; semanalmente, dos de cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas o una vez cada 8 semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra al menos aproximadamente 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x o 7x (es decir, diariamente) por semana. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son menores que aproximadamente 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15 días, 12 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son más de aproximadamente 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses o 12 meses. En algunas realizaciones, no hay interrupción en el horario de dosificación. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración no es más de aproximadamente una semana. En algunas realizaciones, la composición se administra diariamente. En algunas realizaciones, la composición se administra dos veces al día. En algunas realizaciones, la composición se administra al menos una vez (tal como al menos cualquiera de 2x, 3x o 4x) diariamente.

La administración de la composición puede prolongarse durante un periodo de tiempo prolongado, tal como de aproximadamente un mes hasta aproximadamente siete años o toda la vida. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un periodo de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 u 84 meses o toda la vida. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un periodo de al menos un mes, en el que el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse a un individuo (tal como un ser humano) mediante diversas vías, incluyendo, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intraportal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosal y transdérmica. En algunas realizaciones, puede usarse una formulación de liberación continua sostenida de la composición.

Una vez se ha producido la mejoría de la enfermedad del paciente, la dosis puede ajustarse para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir en función de los síntomas, a un nivel en el que el efecto terapéutico o profiláctico deseado se mantiene. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede finalizar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas. Los pacientes también pueden requerir tratamiento crónico a largo plazo.

Formulaciones farmacéuticas y administración

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden formular como soluciones, emulsiones, suspensiones, dispersiones, o complejos de inclusión tales como ciclodextrinas en disolventes o vehículos farmacéuticos adecuados, o como píldoras, comprimidos, pastillas, supositorios, sobrecitos, grageas, gránulos, polvos, polvos para reconstitución, o cápsulas junto con vehículos sólidos de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica para la preparación de diversas formas de dosificación. Las composiciones farmacéuticas de las realizaciones pueden administrarse mediante una vía de administración adecuada, tal como por vía oral, parenteral, rectal, nasal, tópica u ocular, o por inhalación. Preferentemente, las composiciones se formulan para administración intravenosa u oral.

Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma sólida, tal como un comprimido o cápsula, o como una solución, emulsión o suspensión. Los comprimidos orales pueden incluir el principio o principios activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables compatibles tales como diluyentes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato de sodio y de calcio, Fosfato de sodio y de calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Los excipientes orales líquidos a modo de ejemplo incluyen etanol, glicerol, agua y similares. almidón, polivinilpirrolidona (PVP), glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina y ácido algínico son agentes disgregantes a modo de ejemplo. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden revestirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden revestirse con un revestimiento entérico. Las formulaciones orales pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como una embolada, electuario o pasta.

Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, el o los principios activos se pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el principio activo con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Un comprimido se puede crear por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos de compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida como polvo o gránulos, mezclados de forma opcional con un aglutinante (por ejemplo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos creados por moldeo pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado.

Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden liofilizarse o presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

Para uso parenteral, incluidas las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal o subcutánea, las composiciones pueden proporcionarse en forma de soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en un aceite aceptable por vía parenteral. Los vehículos acuosos adecuados incluyen la solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Tales formas se pueden presentar en forma de dosis unitaria, tal como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis tales como viales de los que se puede extraer la dosis apropiada, o en una forma sólida o preconcentrada que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral, incluyendo administración intravenosa, incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

Las formulaciones de dosificación individual preferentes son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo.

Combinaciones de fármacos

Los métodos de las realizaciones comprenden administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las realizaciones; opcionalmente, el compuesto puede administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, particularmente agentes terapéuticos que se sabe que son útiles para tratar una esclerosis lateral amiotrófica que afecta al sujeto.

Los principios activos adicionales pueden administrarse en una composición farmacéutica separada de un compuesto de las realizaciones o pueden incluirse con un compuesto de las realizaciones en una única composición farmacéutica. Los principios activos adicionales pueden administrarse simultáneamente con, antes o después de la administración de un compuesto de las realizaciones.

En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en CK-2017357, olesoxima (TRO 19622), arimoclomol, riluzol, tretionina y pioglitazona HC1, AVP-923, memantina, talampanel, ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA), talidomida, olanzapina, KNS-760704, carbonato de litio, NPOO1, ONO-2506PO, tamoxifeno, monohidrato de creatina, coenzima Q10, YAM80, fenilbutirato de sodio, pirimetamina, monohidrato de diclorhidrato de R(+)-pramipexol, vitamina E, minociclina, topiramato, gabapentina, AEOL-10150, inyecciones de células madre, SB-509, células madre procedentes de la médula ósea autólogas, ceftriaxona, E0302 (mecobalamina), MCI-186, acetato de glatiramer, factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-I), ISIS 333611, sNN0029, GSK1223249, factor neurotrófico procedente de cerebro (BDNF) y anticuerpo anti-CD40L.

Kits

La presente solicitud también proporciona kits, medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitaria para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

Los kits proporcionados en el presente documento incluyen uno o más recipientes que comprenden una cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento y/u otro agente o agentes y, en algunas realizaciones,

comprenden además instrucciones para su uso de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. El kit puede comprender además una descripción de la selección del individuo adecuado para el tratamiento. Las instrucciones suministradas en los kits de la invención son normalmente instrucciones escritas en una etiqueta o en un prospecto (por ejemplo, una hoja de papel incluida en el kit), pero las instrucciones legibles por una máquina (por ejemplo, instrucciones almacenadas en un disco de almacenamiento magnético u óptico) también son aceptables.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, el kit comprende a) una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) y un vehículo farmacéuticamente aceptable y b) instrucciones para administrar la composición para tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica.

Los kits de la invención están en un envase adecuado. Los envases adecuados incluyen, pero sin limitación, viales, botellas, frascos, envases flexibles (por ejemplo, Mylar sellado o bolsas de plástico), y similares. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales tales como tampones e información interpretativa. La presente solicitud también proporciona por tanto artículos de fabricación, que incluyen viales (tales como viales sellados), botellas, frascos, envases flexibles y similares.

Las instrucciones relacionadas con el uso de las composiciones generalmente incluyen información sobre la dosis, la posología y la vía de administración para el tratamiento previsto. Los recipientes pueden ser dosis unitarias, paquetes a granel (por ejemplo, paquetes de dosis múltiples) o dosis subunitarias. Por ejemplo, pueden proporcionarse kits que contengan dosis suficientes de S-oxprenolol como se desvela en el presente documento para proporcionar un tratamiento eficaz de un individuo durante un periodo prolongado, tal como cualquiera de una semana, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más. Los kits también pueden incluir dosis unitarias múltiples de las composiciones farmacéuticas e instrucciones de uso y envasarse en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de formulación de compuestos.

También se proporcionan medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitaria útiles para los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, la presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) para tratar la esclerosis lateral amiotrófica en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica. La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) para prolongar la supervivencia de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica. La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) para retrasar el desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica. La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) para prevenir la pérdida de masa magra de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica. La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) para prevenir la atrofia muscular de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica. La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) para mejorar la calidad de vida en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica.

Por ejemplo, la presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) para la fabricación de un medicamento para tratar la esclerosis lateral amiotrófica en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica. La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) para la fabricación de un medicamento para prolongar la supervivencia de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica. La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) para la fabricación de un medicamento para retrasar el desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica. La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) para la fabricación de un medicamento para prevenir la pérdida de masa magra de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica. La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) para la fabricación de un medicamento para prevenir la atrofia muscular de un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica. La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición enriquecida con S-enantiómeros de un betabloqueante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, S-oxprenolol) para la fabricación de un medicamento para mejorar la calidad de vida en un individuo que tiene esclerosis lateral amiotrófica.

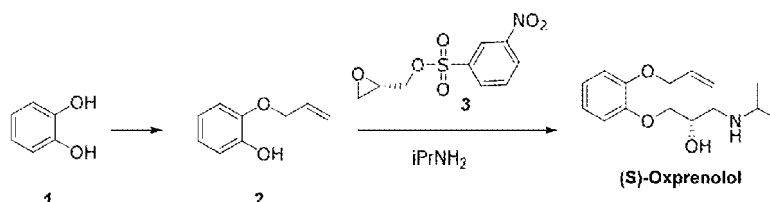
Los expertos en la materia reconocerán que son posibles varias realizaciones dentro del alcance de esta invención. La invención se describirá ahora en más detalle por referencia a los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

5 Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de S-oxprenolol

La síntesis de S-oxprenolol se muestra en el Esquema 1.

10



Esquema 1

15 Preparación de 2-(aliloxi)fenol

A una solución de catecol (1) (40,0 g, 0,364 mol) en acetona (160 ml) se le añadió en porciones carbonato de potasio (50,0 g, 0,363 mol) a temperatura ambiente, durante un periodo de 30 minutos. Después de la adición estaba completa, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió bromuro de alilo (31,0 ml, 0,358 mol) durante un periodo de 30 minutos, y la reacción se calentó a 60-70 °C durante 6 horas. La reacción se dejó enfriar, a continuación se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se separó. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó para dar 2-(aliloxi)fenol, (2) (46,2 g) como una mezcla 7:3 de material mono y bis alquilado.

20

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,93-6,77 (m, 4H), 6,05 (m, 1H), 5,41 (dd, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,61 (d, 2H). CLEM: Tr 0,70 min, [M+H]⁺ 148,9, 70 %.

25

Preparación de S-oxprenolol

Se añadió CsF (22,8 g, 0,150 mol) a una solución de 2-(aliloxi)fenol (7,50 g, 0,050 mol) en DMF (100 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió nosilato de (S)-glicidilo (13,0 g, 0,050 mol) y la reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente, después se añadió gota a gota a iPrNH₂ (97 ml, 1,26 mol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y agua (200 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml), después salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (MeOH al 5-10 %/DCM, después al 5 % (NH₃ al 17 %/MeOH) en DCM) dio (S)-oxprenolol (4,67 g, 20 %) en forma de un sólido de color pardo.

30

35

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,92-6,89 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 5,99 (m, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,87 (s a, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,85 (d, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,48 (s a, 1H), 0,93 (d, 6H).

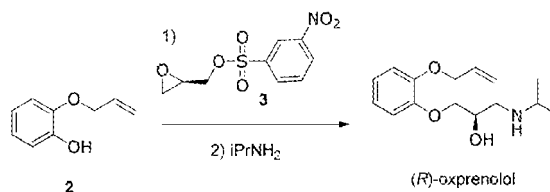
CLEM: Tr 1,78 min, [M+H]⁺ 266,1, 100 %.

40

Ejemplo 2. Síntesis de R-oxprenolol

La síntesis de S-oxprenolol se muestra en el Esquema 2.

45



Esquema 2

Preparación de R-oxprenolol

Se añadieron CsF (2,95 g, 19,4 mmol) y K₂CO₃ (17,3 g, 125 mmol) a una solución de 2-(aliloxi)fenol (14,4 g, 96,2 mmol) en DMF (250 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió nosilato de (R)-glicidilo (25,0 g, 96,4 mmol) y la reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Se añadió iPrNH₂ (190 ml,

50

2,21 mol) en una porción y la reacción se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,0 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl (2,0 M, 3 x 300 ml). La capa acuosa ajustó su pH a pH 12 con NaOH (2,0 M) y se extrajo en EtOAc (2 x 500 ml). Esto se lavó con 1:1 de agua/salmuera (3 x 500 ml), después con salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El sólido en bruto se trituró a partir de heptanos, se filtró y se secó al vacío a 40 °C durante una noche para dar (R)-oxprenolol (24,5 g, 69 %) en forma de un sólido de color pardo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,92-6,89 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 5,99 (m, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,87 (s a, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,85 (d, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,48 (s a, 1H), 0,93 (d, 6H).

CLEM: Tr 1,79 min, [M+H]⁺ 266,1, 99 %.

Ejemplo 3. Protocolo de estudio con B6SJL-Tg (SOD1 * G93A) Modelo de ratón 1Gur/J ELA

Se usaron ratones transgénicos que sobreexpresan un alto número de copias (25 copias) del gen SOD1 humano mutado con una mutación puntual G93A, es decir, B6SJL-TgN [SOD1-G93A]¹ Gur (ratones transgénicos G1H-G93A). JR2726; Hemizigoto) (Gurney M E, et al., Science, 264, 1772-1775, 1994) ("modelo G93A SOD1 B6SJL híbrido (G93A)"). Como se muestra en un diagrama en la Figura 1, los ratones transgénicos muestran debilidad muscular y atrofia entre los 90 y los 100 días de edad, y suelen morir cerca de los 130 días de edad.

Se realizó un estudio de intervención con S-oxprenolol (10 mg/kg/día) en el modelo híbrido G93A SOD1 B6SJL (G93A) después del inicio de la ELA. La aparición de la enfermedad se definió como el peso corporal máximo, así como las puntuaciones neurológicas de la marcha del haz y la amplitud, como lo sugieren Ludolph et al. 2007. (Ludolph AC, Bendotti C, Blaugrund E, Hengerer B, Loffler JP, Martin J, Meininger V, Meyer T, Moussaoui S, Robberecht W, Scott S, Silani V, Van Den Berg LH (ENMC Group For The Establishment Of Guidelines For The Conduct Of Preclinical And Proof Of Concept Studies In ALS/MND Models). 2007. Pautas para la evaluación preclínica *in vivo* de fármacos farmacológicos activos para ELA/MND: Informe sobre el 142º taller internacional ENMC. *Esclerosis lateral amiotrófica* 8: 217-223.) Había 15 ratones en el grupo de placebo. Había 16 ratones en el grupo S-oxprenolol.

El punto final primario fue la supervivencia, definida humanamente como la capacidad del animal para enderezarse en 30 segundos después de haber sido colocado de lado. Los puntos finales secundarios fueron el peso corporal, la composición corporal, la actividad espontánea y la ingesta de alimentos. El peso corporal de los animales se evaluó semanalmente hasta la aparición de la enfermedad. Adicionalmente, la composición corporal (masa grasa y masa corporal magra) se evaluó mediante exploraciones de RMN (EchoMRI-100, Echo Medical Systems, Houston, EE. UU.) cada 4 días. Después de la aparición de la enfermedad, el peso corporal y la composición corporal se evaluaron cada dos días hasta el final del estudio. Todo el manejo personal de los animales fue estrictamente cegado a la asignación de tratamiento aleatorizado.

Ejemplo 4. Efecto del S-Oxprenolol en la supervivencia

Para estudiar el efecto del S-oxprenolol en la supervivencia, se supervisó la supervivencia a lo largo del tiempo. La Figura 2 muestra el porcentaje de supervivencia de los ratones que se administraron con S-oxprenolol en dosis de 10 mg/kg/día. Como se muestra en la Figura 2, los ratones que recibieron S-oxprenolol tuvieron una supervivencia más prolongada que los del grupo placebo. El tratamiento de ratones G93A con 10 mg/kg/día de S-oxprenolol después de la aparición de ELA mejoró significativamente la supervivencia en aproximadamente un 33 % en comparación con los ratones tratados con placebo (56 frente a 42 días después de la aparición, respectivamente, FC: 0,39, CI al 95 %: 0,171-0,88, p= 0,0241, **FIG. 2**). La supervivencia media mejoró de 28 días (placebo) a 37 días (S-oxprenolol, proporción: 1,32, CI al 95 %: 0,83-1,81).

La Figura 3 muestra el porcentaje de supervivencia de los ratones a los que se administró S-oxprenolol en una dosis de 10 mg/kg/día. Un grupo de control recibió S-pindolol a su dosis preferida de 3 mg/kg/día. Como se muestra en la Figura 3, el S-oxprenolol fue significativamente superior al placebo o al S-pindolol a su dosis preferida. La supervivencia media después del inicio de los síntomas de ELA fue de 28 días para el grupo de placebo; 31 días para el grupo S-pindolol; y 37 días para el grupo S-oxprenolol.

La Figura 4 muestra el porcentaje de supervivencia de los ratones a los que se administró S-oxprenolol en una dosis de 10 mg/kg/día, R-oxprenolol en una dosis de 10 mg/kg/día, oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día, riluzole en una dosis de 30 mg/kg/día o propranolol en una dosis de 10 mg/kg/día. También hubo un grupo de placebo. Como se muestra en la Figura 4, El S-oxprenolol fue significativamente superior al placebo u otros compuestos.

Ejemplo 5. Efecto del S-Oxprenolol en el peso corporal

Para estudiar el efecto del S-oxprenolol sobre el peso corporal, se supervisó el peso corporal a lo largo del tiempo.

La Figura 5 muestra el cambio de peso corporal (en gramos por día vivo después del inicio de los síntomas de ELA) por día de supervivencia después del inicio de la ELA en ratones a los que se administró S-oxprenolol en una dosis

de 10 mg/kg/día o S-pindolol en la dosis preferida de 3 mg/kg/día. Como se muestra en la Figura 5, los ratones que recibieron S-oxprenolol tuvieron una pérdida de peso corporal cercana a la de S-pindolol. Los ratones que recibieron S-oxprenolol tuvieron menos pérdida de peso corporal que los del grupo placebo.

5 **Ejemplo 6. Efectos del S-Oxprenolol en la preservación de la masa corporal magra**

Para estudiar el efecto de los compuestos de prueba en la masa corporal magra, la masa magra se determinó al final del estudio.

10 En este experimento, todos los ratones se sacrificaron usando el punto final de 30 segundos y, por lo tanto, todos los ratones estaban igualmente enfermos al final del estudio. La Figura 6 muestra el cambio en la masa corporal magra (en gramos) de ratones a los que se administró S-oxprenolol en una dosis de 10 mg/kg/día. Como se muestra en la Figura 6, las ratas que recibieron S-oxprenolol tuvieron menos cambios en la masa corporal magra que las que recibieron un placebo. La pérdida de masa magra se redujo en aproximadamente un 40% con el tratamiento activo en comparación con el placebo ($p = 0,18$, FIG. 6). Este efecto muestra que el S-oxprenolol es eficaz para preservar la masa corporal magra.

La Figura 7 muestra el cambio en la masa corporal magra (en gramos por día vivo después de la aparición de los síntomas de ELA) por día de supervivencia después de la aparición de ELA en ratones a los que se administró S-oxprenolol en una dosis de 10 mg/kg/día o S-pindolol en dosis preferidas de 3 mg/kg/día. Como se muestra en la Figura 6, las ratas que recibieron S-oxprenolol tuvieron menos cambios en la masa corporal magra que las que recibieron S-pindolol.

25 **Ejemplo 7. Efectos del S-oxprenolol en la atrofia del músculo esquelético**

Para estudiar el efecto de los compuestos de prueba sobre la atrofia del músculo esquelético, la masa del músculo esquelético se determinó al final del estudio.

30 Las Figuras 8-11 muestran la masa de varios tipos de músculo esquelético (en gramos) de poblaciones de ratones a los que se administró S-oxprenolol en una dosis de 10 mg/kg/día o un placebo. La Figura 8 muestra los resultados para el peso del músculo gastrocnemio representado con días después del inicio para el grupo de placebo. Se observó una tendencia para una correlación de días después del inicio (= supervivencia) y el peso del gastrocnemio en ratones tratados con placebo. ($R:-0,56$, $p=0,18$) La Figura 9 muestra los resultados para el peso del músculo gastrocnemio representado con días después del inicio para el grupo S-oxprenolol. La Figura 9 muestra que con la administración de S-oxprenolol, el peso del gastrocnemio en el modelo ELA G93A es constante. No existe una correlación de días después del inicio (= supervivencia) para el peso del gastrocnemio. ($R:-0,03$, $p = 0,94$).

La Figura 10 muestra los resultados para el peso del músculo tibial anterior representado con días después del inicio para el grupo de placebo. Se observó una tendencia para una correlación de días después del inicio (= supervivencia) y el peso del músculo tibial anterior en ratones tratados con placebo. ($R:-0,67$, $p=0,097$) La Figura 11 muestra los resultados para el peso del músculo tibial anterior representado con días después del inicio para el grupo S-oxprenolol. La Figura 11 muestra que con la administración de S-oxprenolol, el peso del músculo tibial anterior en el modelo ELA G93A es estable. No hay correlación entre el día después del inicio (= supervivencia) para el músculo tibial anterior. ($R:0,15$, $p = 0,72$).

45 La pérdida de masa del músculo gastrocnemio de tipo fibra mixta mostró una tendencia a la correlación de la supervivencia (= días después del inicio de la enfermedad. Figura 8), mientras que los ratones tratados con S-oxprenolol (Figura 9) no mostraron correlación, indicando una función protectora muscular del S-oxprenolol. La pérdida de masa del músculo tibial tipo fibra mixta mostró una fuerte tendencia a la correlación de la supervivencia (= días después de la aparición de la enfermedad, Figura 10), mientras que los ratones tratados con S-oxprenolol no mostraron correlación (Figura 11), lo que indica de nuevo una función protectora muscular del S-oxprenolol.

55 **Ejemplo 8. Efectos del S-Oxprenolol en la preservación de la masa grasa**

Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo sobre la masa grasa, la masa grasa se determinó al final del estudio.

La Figura 12 muestra el cambio en la masa grasa (en gramos) de ratones a los que se administró S-oxprenolol. Como se muestra en la Figura 12, las ratas que recibieron S-oxprenolol no tuvieron una reducción en la masa grasa que las del grupo placebo. El S-oxprenolol no tuvo efecto en la pérdida de masa grasa ($p > 0,5$, Figura 12).

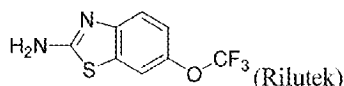
La Figura 13 muestra el cambio en la masa grasa (en gramos por día vivo después de la aparición de los síntomas de ELA) por día de supervivencia después de la aparición de ELA en ratones a los que se administró S-oxprenolol en una dosis de 10 mg/kg/día o S-pindolol en dosis preferidas de 3 mg/kg/día. Como se muestra en la Figura 13, las ratas que recibieron S-oxprenolol tuvieron menos cambios en la masa grasa que las que recibieron S-pindolol.

65 La diferencia entre las Figuras 12 y 13 se explica por la supervivencia. La pérdida total de masa grasa es igual el día

en que se sacrifica a los animales. Pero los ratones tratados con S-oxprenolol vivieron más tiempo y, por lo tanto, la pérdida de masa grasa por día vivo después de la aparición de los síntomas de ELA es menor (= pérdida total de grasa dividida por el número de días de vida después del inicio de la ELA).

5 **Ejemplo 9. Efectos del S-Oxprenolol en la mejora del resultado de la ELA en comparación con R-Oxprenolol y Rilutek**

10 Para estudiar el efecto de S-oxprenolol en la supervivencia en comparación con R-oxprenolol y rilutek, se supervisó la supervivencia a lo largo del tiempo. Rilutek (Riluzole, la estructura que se muestra a continuación) se usa para tratar la ELA.



15 La Figura 14 muestra el porcentaje de supervivencia de ratones que se administraron con S-oxprenolol en dosis de 10 mg/kg/día o 20 mg/kg/día. A otros grupos de ratones se les administró rilutek en una dosis de 30 mg/kg/día; propanolol en una dosis de 10 mg/kg/día; oxprenolol (racémico) en una dosis de 20 mg/kg/día; R-oxprenolol en una dosis de 10 mg/kg/día o 20 mg/kg/día; o un placebo. El número de ratones en cada población se indica como "n" en la Figura 14. Como se muestra en la Figura 14, los ratones que recibieron S-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día tuvieron una supervivencia más prolongada que otros grupos.

20 Los datos estadísticos para la Figura 14 se muestran a continuación. "HR" se refiere a la relación de peligro. "CI al 95 %" es intervalo de confianza. "p" se refiere a valor p.

Tabla 1: Datos estadísticos para la Figura 14 (para todos los ratones)

Comparación (dosis en mg/kg/día)	HR	CI al 95 %	valor p
Rilutek (30) frente a placebo	0,89	0,55-1,46	0,65
Propanolol (10) frente a placebo	0,73	0,45-1,18	0,20
Oxprenolol (20) frente a placebo	0,66	0,40-1,07	0,09
R-Oxprenolol (10) frente a placebo	0,57	0,35-0,93	0,0227
R-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,54	0,34-0,88	0,013
S-Oxprenolol (10) frente a placebo	0,71	0,46-1,10	0,13
S-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,45	0,27-0,73	0,0014
Rilutek (30) frente a S-Oxprenolol (20)	2,07	1,17-3,67	0,0129
Propanolol (10) frente a S-Oxprenolol (10)	1,06	0,65-1,74	0,82
Propanolol (10) frente a S-Oxprenolol (20)	1,77	0,99-3,15	0,0532
R-Oxprenolol (20) frente a S-Oxprenolol (20)	1,32	0,77-2,28	0,31
S-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,45	0,27-0,73	0,0014

25 La Figura 15 muestra el porcentaje de supervivencia de ratones machos que se administraron con S-oxprenolol en dosis de 10 mg/kg/día o 20 mg/kg/día. A otros grupos de ratones machos se les administró rilutek en una dosis de 30 mg/kg/día; propanolol en una dosis de 10 mg/kg/día; oxprenolol (racémico) en una dosis de 20 mg/kg/día; R-oxprenolol en una dosis de 10 mg/kg/día o 20 mg/kg/día; o un placebo. El número de ratones machos en cada población se indica como "n" en la Figura 15. Como se muestra en la Figura 15, los ratones machos que recibieron S-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día tuvieron una supervivencia más prolongada que otros grupos.

30 Los datos estadísticos para la Figura 15 se muestran a continuación. "HR" se refiere a la relación de peligro. "CI al 95 %" es intervalo de confianza. "p" se refiere a valor p.

35

Tabla 2: Datos estadísticos para la Figura 15 (para todos los ratones machos)

Comparación (dosis en mg/kg/día)	HR	CI al 95 %	valor p
Rilutek (30) frente a placebo	0,63	0,30-1,29	0,21
Propranolol (10) frente a placebo	0,59	0,29-1,21	0,15
Oxprenolol (20) frente a placebo	0,38	0,18-0,80	0,0114
R-Oxprenolol (10) frente a placebo	0,49	0,23-0,99	0,0492
R-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,41	0,19-0,86	0,0176
S-Oxprenolol (10) frente a placebo	0,46	0,23-0,92	0,0289
S-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,39	0,19-0,83	0,0139
Rilutek (30) frente a S-Oxprenolol (20)	1,96	0,85-4,51	0,11
Propranolol (10) frente a S-Oxprenolol (10)	1,64	0,75-3,48	0,22
Propranolol (10) frente a S-Oxprenolol (20)	1,98	0,88-4,49	0,099
R-Oxprenolol (20) frente a S-Oxprenolol (20)	1,24	0,57-2,69	0,58
S-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,39	0,19-0,83	0,0139

- La Figura 16 muestra el porcentaje de supervivencia de ratones hembra que se administraron con S-oxprenolol en dosis de 10 mg/kg/día o 20 mg/kg/día. A otros grupos de ratones hembras se les administró rilutek en una dosis de 30 mg/kg/día; propranolol en una dosis de 10 mg/kg/día; oxprenolol (racémico) en una dosis de 20 mg/kg/día; R-oxprenolol en una dosis de 10 mg/kg/día o 20 mg/kg/día; o un placebo. El número de ratones hembras en cada población se indica como "n" en la Figura 16. Como se muestra en la Figura 16, los ratones hembra que recibieron S-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día tuvieron una supervivencia más prolongada que otros grupos.
- Los datos estadísticos para la Figura 16 se muestran a continuación. "HR" se refiere a la relación de peligro. "CI al 95 %" es un intervalo de confianza. "p" se refiere a valor p.

Tabla 3: Datos estadísticos para la Figura 16 (para ratones hembras)

Comparación (dosis en mg/kg/día)	HR	CI al 95 %	valor p
Rilutek (30) frente a placebo	1,08	0,55-2,15	0,82
Propranolol (10) frente a placebo	0,71	0,36-1,39	0,32
Oxprenolol (20) frente a placebo	1,03	0,52-2,02	0,94
R-Oxprenolol (10) frente a placebo	0,60	0,31-1,15	0,13
R-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,41	0,31-1,16	0,13
S-Oxprenolol (10) frente a placebo	0,96	0,53-1,73	0,89
S-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,53	0,27-1,02	0,058
Rilutek (30) frente a S-Oxprenolol (20)	2,04	0,92-4,51	0,077
Propranolol (10) frente a S-Oxprenolol (10)	0,75	0,38-1,46	0,39
Propranolol (10) frente a S-Oxprenolol (20)	1,49	0,67-3,34	0,32
R-Oxprenolol (20) frente a S-Oxprenolol (20)	1,26	0,59-2,72	0,55
S-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,53	0,27-1,02	0,058

- Las figuras 17-19 muestran cambios en la progresión de la enfermedad de las puntuaciones en ratones probados. La puntuación de progresión de la enfermedad se basa en el SOP JAX (Ludolph AC, Bendotti C, Blaugrund E, Hengerer B, Loffler JP, Martin J, Meininger V, Meyer T, Moussaoui S, Robberecht W, Scott S, Silani V, Van Den Berg LH (ENMC Group For The Establishment Of Guidelines For The Conduct Of Preclinical And Proof Of Concept Studies In ALS/MND Models). 2007, que se ha incorporado por referencia).

La Figura 17 muestra el porcentaje de ratones que mejoraron de la progresión de la enfermedad de puntuación 1 a puntuación 2 que se administraron con S-oxprenolol en dosis de 10 mg/kg/día o 20 mg / kg/día. A otros grupos de ratones se les administró rilutek en una dosis de 30 mg/kg/día; propranolol en una dosis de 10 mg/kg/día; oxprenolol (racémico) en una dosis de 20 mg/kg/día; R-oxprenolol en una dosis de 10 mg/kg/día o 20 mg/kg/día; o un placebo.

Los datos estadísticos para la Figura 17 se muestran a continuación. "HR" se refiere a la relación de peligro. "CI al 95 %" es intervalo de confianza. "p" se refiere a valor p.

Tabla 4: Datos estadísticos para la Figura 17 (Progresión de la puntuación 1 a la puntuación 2)

Comparación (dosis en mg/kg/día)	HR	CI al 95 %	valor p
Rilutek frente a placebo	0,82	0,48-1,40	0,47
Propranolol frente a placebo	0,64	0,39-1,06	0,086
Oxprenolol frente a placebo	0,60	0,36-1,01	0,053
R-Oxprenolol (10) frente a placebo	0,47	0,28-0,79	0,0047
R-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,54	0,32-0,90	0,0176
S-Oxprenolol (10) frente a placebo	0,56	0,35-0,91	0,0189
S-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,51	0,31-0,87	0,0128
Rilutek frente a S-Oxprenolol (10)	1,68	0,92-3,08	0,093
Rilutek frente a S-Oxprenolol (20)	1,73	0,91-3,29	0,094
Propranolol frente a S-Oxprenolol (10)	1,27	0,73-2,21	0,39
Propranolol frente a S-Oxprenolol (20)	1,49	0,82-2,69	0,19
R-Oxprenolol (10) frente a S-Oxprenolol (10)	0,73	0,42-1,27	0,27
S-Oxprenolol (20) frente a S-Oxprenolol (20)	1,17	0,65-2,09	0,60

5

La Figura 18 muestra el porcentaje de ratones que mejoraron de la progresión de la enfermedad de puntuación 2 a puntuación 3 que se administraron con S-oxprenolol en dosis de 10 mg/kg/día o 20 mg/kg/día. A otros grupos de ratones se les administró rilutek en una dosis de 30 mg/kg/día; propranolol en una dosis de 10 mg/kg/día; oxprenolol (racémico) en una dosis de 20 mg/kg/día; R-oxprenolol en una dosis de 10 mg/kg/día o 20 mg/kg/día; o un placebo.

10

Los datos estadísticos para la Figura 18 se muestran a continuación. "HR" se refiere a la relación de peligro. "CI al 95 %" es intervalo de confianza. "p" se refiere a valor p.

Tabla 5: Datos estadísticos para la Figura 18 (Progresión de la puntuación 2 a la puntuación 3)

Comparación (dosis en mg/kg/día)	HR	CI al 95 %	valor p
Rilutek frente a placebo	0,68	0,37-1,24	0,21
Propranolol frente a placebo	0,99	0,58-1,69	0,97
Oxprenolol frente a placebo	0,77	0,44-1,33	0,35
R-Oxprenolol (10) frente a placebo	1,04	0,59-1,82	0,91
R-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,74	0,43-1,27	0,27
S-Oxprenolol (10) frente a placebo	1,07	0,64-1,79	0,79
S-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,64	0,37-1,12	0,12
Rilutek frente a S-Oxprenolol (10)	0,69	0,38-1,28	0,24
Rilutek frente a S-Oxprenolol (20)	1,06	0,54-2,06	0,87
Propranolol frente a S-Oxprenolol (10)	0,84	0,48-1,46	0,54
Propranolol frente a S-Oxprenolol (20)	1,46	0,81-2,64	0,21
R-Oxprenolol (10) frente a S-Oxprenolol (10)	0,95	0,53-1,69	0,87
S-Oxprenolol (20) frente a S-Oxprenolol (20)	1,20	0,66-2,19	0,55

15

La Figura 19 muestra el porcentaje de ratones que mejoraron de la progresión de la enfermedad de puntuación 1 a puntuación 3 que se administraron con S-oxprenolol en dosis de 10 mg/kg/día o 20 mg/kg/día. A otros grupos de ratones se les administró rilutek en una dosis de 30 mg/kg/día; propranolol en una dosis de 10 mg/kg/día; oxprenolol (racémico) en una dosis de 20 mg/kg/día; R-oxprenolol en una dosis de 10 mg/kg/día o 20 mg/kg/día; o un placebo.

20

Los datos estadísticos para la Figura 19 se muestran a continuación. "HR" se refiere a la relación de peligro. "CI al 95 %" es intervalo de confianza. "p" se refiere a valor p.

Tabla 6: Datos estadísticos para la Figura 19 (Progresión de la puntuación 1 a la puntuación 3)

Comparación (dosis en mg/kg/día)	HR	CI al 95 %	valor p
Rilutek frente a placebo	0,76	0,42-1,37	0,84
Propranolol frente a placebo	0,72	0,43-1,21	0,21
Oxprenolol frente a placebo	0,60	0,35-1,01	0,055
R-Oxprenolol (10) frente a placebo	0,60	0,35-1,02	0,060
R-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,63	0,37-1,07	0,086
S-Oxprenolol (10) frente a placebo	0,73	0,45-1,20	0,22
S-Oxprenolol (20) frente a placebo	0,47	0,28-0,81	0,0061
Rilutek frente a S-Oxprenolol (10)	1,13	0,59-2,14	0,14
Rilutek frente a S-Oxprenolol (20)	1,96	0,94-4,08	0,072
Propranolol frente a S-Oxprenolol (10)	0,92	0,53-1,57	0,75
Propranolol frente a S-Oxprenolol (20)	1,67	0,91-3,06	0,099
R-Oxprenolol (10) frente a S-Oxprenolol (10)	0,78	0,45-1,36	0,17
S-Oxprenolol (20) frente a S-Oxprenolol (20)	1,48	0,79-2,75	0,22

5

Ejemplo 10. Efectos del S-Oxprenolol comparado con el R-Oxprenolol y Rilutek

10 Para estudiar el efecto del S-oxprenolol sobre el peso corporal, se supervisó el peso corporal a lo largo del tiempo. Las Figuras 20A-20C muestran el cambio de peso corporal en ratones a los que se administró S-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día o 10 mg/kg/día; R-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día; rilutek en una dosis de 30 mg/kg/día; o placebo. La Figura 20A muestra los resultados para todos los ratones. La Figura 20B muestra los resultados para los ratones machos. La Figura 20C muestra los resultados para los ratones hembras. El número de todos los ratones en la población se indica como "n" en la parte inferior de las Figuras 20A-20C.

15 Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo sobre la masa corporal magra, la masa magra se determinó al final del estudio. En este experimento, todos los ratones se sacrificaron usando el punto final de 30 segundos y, por lo tanto, todos los ratones estaban igualmente enfermos al final del estudio. Las Figuras 20D-20F muestran el cambio en la masa corporal magra (en gramos) de ratones a los que se administró S-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día o 10 mg/kg/día; R-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día; rilutek en una dosis de 30 mg/kg/día; o placebo. La Figura 20D muestra los resultados para todos los ratones. La Figura 20E muestra los resultados para los ratones machos. La Figura 20F muestra los resultados para los ratones hembras. El número de todos los ratones en la población se indica como "n" en la parte inferior de las Figuras 20D-20F.

25 Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo sobre la masa grasa, la masa grasa se determinó al final del estudio. Las Figuras 20G-20I muestran el cambio en la masa grasa (en gramos) de ratones a los que se administró S-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día o 10 mg/kg/día; R-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día; rilutek en una dosis de 30 mg/kg/día; o placebo. La Figura 20G muestra los resultados para todos los ratones. La Figura 20H muestra los resultados para los ratones machos. La Figura 20I muestra los resultados para los ratones hembras. El número de todos los ratones en la población se indica como "n" en la parte inferior de las Figuras 20G-20I.

30 Las Figuras 21A-21C muestran los resultados del peso del corazón al final del estudio. Las Figuras 21A-21C muestran el peso del corazón (en miligramos) de ratones a los que se administró S-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día o 10 mg/kg/día; R-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día; rilutek en una dosis de 30 mg/kg/día; o placebo. La Figura 21A muestra los resultados para todos los ratones. La Figura 21B muestra los resultados para los ratones machos. La Figura 21C muestra los resultados para los ratones hembras. El número de todos los ratones en la población se indica como "n" en la parte inferior de las Figuras 21A-21C.

40 Las Figuras 21D-21F muestran los resultados del peso del músculo gastrocnemio al final del estudio. Las Figuras 21D-21F muestran el peso del músculo gastrocnemio (en miligramos) de ratones a los que se administró S-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día o 10 mg/kg/día; R-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día; rilutek en una dosis de 30 mg/kg/día; o placebo. La Figura 21D muestra los resultados para todos los ratones. La Figura 21E muestra los resultados para los ratones machos. La Figura 21F muestra los resultados para los ratones hembras. El número de todos los ratones en la población se indica como "n" en la parte inferior de las Figuras 21D-21F.

Las Figuras 21G-21I muestran los resultados del peso del músculo tibial al final del estudio. Las Figuras 21G-21I muestran el peso del músculo tibial (en miligramos) de ratones a los que se administró S-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día o 10 mg/kg/día; R-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día; rilutek en una dosis de 30 mg/kg/día; o placebo. La Figura 21G muestra los resultados para todos los ratones. La Figura 21H muestra los resultados para los ratones machos. La Figura 21I muestra los resultados para los ratones hembras. El número de todos los ratones en la población se indica como "n" en la parte inferior de las Figuras 21G-21I.

Las siguientes tablas muestran los resultados para ratones administrados con S-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día o 10 mg/kg/día; R-oxprenolol en una dosis de 20 mg/kg/día o 10 mg/kg/día; rilutek en una dosis de 30 mg/kg/día; propanolol en una dosis de 10 mg/kg/día; oxprenolol (racémico) en una dosis de 20 mg/kg/día; o placebo. Los resultados para la variación del peso corporal, variación de la masa magra, variación de la masa grasa, variación promedio del peso corporal, variación promedio de la masa magra, variación promedio de la masa grasa, masa del corazón, masa del gastrocnemio, masa del sóleo, EDL y BAT se obtuvieron con pruebas de acuerdo con los ejemplos del presente documento.

Tabla 7: Datos para todos los ratones administrados con S-oxprenolol, R-oxprenolol, rilutek, propanolol, oxprenolol (racémico) o placebo.

	placebo	30 mg/kg/d rilutek	10 mg/kg/d propanolol	20 mg/kg/d oxprenolol
Δ peso corporal [g]	-5,51±0,34	-5,10±0,35	-5,89±0,42	-5,59±0,48
Δ masa magra [g]	-4,31±0,26	-3,71±0,27*	-4,89±0,26	-4,67±0,42
Δ masa grasa [g]	-1,64±0,15	-1,91±0,15	-1,82±0,25	-1,49±0,12
Δ promedio del peso corporal [mg/día]	-153,7±22,2	-121,6±15,2	-127,6±10,6	-123,6±12,3
Δ promedio de la masa magra [mg/día]	-135,9 ± 19,5	-92,31±15,84	-107,0±7,4	-102,0±10,7
Δ promedio de la masa grasa [mg/día]	-35,6±3,8	-50,1±6,1*	-43,9±5,5	-33,1±2,6
Corazón [mg]	100,5±3,4	103,5±2,8	104,0±3,2	100,2±3,2
gastrocnemio [mg]	47,7±3,0	55,2±3,0	52,4±3,3	52,2±2,3
sóleo [mg]	5,85±0,22	5,47±0,39	5,60±0,28	4,99±0,36*
EDL [mg]	6,94±0,25	6,71±0,32	7,11±0,37	7,24±0,41
BAT [mg]	41,2±2,4	53,7±2,9**	45,1±2,9	40,6±2,8

Tabla 7 (cont.): Datos para todos los ratones administrados con S-oxprenolol, R-oxprenolol, rilutek, propanolol, oxprenolol (racémico) o placebo.

	10 mg/kg/d de R-oxprenolol	20 mg/kg/d de R-oxprenolol	10 mg/kg/d de S-oxprenolol	20 mg/kg/d de S-oxprenolol
Δ peso corporal [g]	-6,36±0,39	-5,21 ± 0,39	-5,40±0,43	-5,56±0,47
Δ masa magra [g]	-5,11±0,32	-4,60±0,28	-3,31±0,33*##	-4,78±0,41
Δ masa grasa [g]	-1,71±0,15	-1,59±0,15	-1,26±0,14	-1,56±0,18
Δ promedio del peso corporal [mg/día]	-146,1±11,1	-111,0±9,4	-123±11,6	-90,4±9,7 ^{p=0,064}
Δ promedio de la masa magra [mg/día]	-125,8±12,7	-96,6±6,4	-89,6±9,1*	-93,3±7,5*
Δ promedio de la masa grasa [mg/día]	-38,3±4,2	-32,6±3,0	-29,4±3,7	-29,8±3,6
Corazón [mg]	101,2±2,7	100,7±3,8	108,6±5,8	104,1±3,5
gastrocnemio [mg]	50,8±3,3	47,0±2,6	55,1±4,0	50,1±2,9
sóleo [mg]	4,49±0,36**	5,49±0,34	5,89±0,35	6,42±0,39
EDL [mg]	6,53±0,47	5,89±0,31*	7,18±0,34	7,79±0,29 ^{\$++}
BAT [mg]	44,5±3,4	43,3±4,1	46,8±3,5	43,7±2,3

Δ: variación, Δ promedio [mg/día]: variación promedio por día vivo después del inicio de la enfermedad, EDL: extensor largo de los dedos, BAT: tejido adiposo marrón, *: p<0,05, **: p<0,01 frente a placebo, ###: p<0,001 frente a 10 mg/kg/d de propanolol, \$: p<0,05 frente a 20 mg/kg/d de R-oxprenolol, ++: p<0,001 frente a 30 mg/kg/d de rilutek

Tabla 8: Datos para los ratones machos administrados con S-oxprenolol, R-oxprenolol, rilutek, propanolol, oxprenolol (racémico) o placebo.

	placebo	30 mg/kg/d rilutek	10 mg/kg/d propanolol	20 mg/kg/d oxprenolol
Δ peso corporal [g]	-6,81±0,54	-5,91±0,43	-6,11±0,54	-5,94±0,77
Δ masa magra [g]	-5,44±0,39	4,19±0,38*	-5,06±0,37	-5,64±0,68
Δ masa grasa [g]	-1,66±0,27	-2,09±0,22	-1,99±0,26	-1,33±0,13
Δ promedio del peso corporal [mg/día]	-215,8±36,4	-120,4±17,9*	-142,7±15,9	-124,8±20,7
Δ promedio de la masa magra [mg/día]	-178,1±31,9	-87,4±21,1*	-118,6±10,6	-119,4±17,7
Δ promedio de la masa grasa [mg/día]	-40,5±6,8	-57,5±11,3	-51,9±6,9	-28,3±3,1
Corazón [mg]	117,9±3,4	115,6±2,4	113,5±4,6	110,2±2,9
gastrocnemio [mg]	57,1±5,3	58,3±4,9	63,3±3,6	54,7±3,9
sóleo [mg]	6,03±0,32	5,72±0,64	5,63±0,38	5,21±0,51
EDL [mg]	7,83±0,32	7,20±0,51	7,94±0,55	7,49±0,72
BAT [mg]	44,9±3,9	54,8±3,9	48,7±5,1	45,7±3,6

5

Tabla 8 (cont.): Datos para los ratones machos administrados con S-oxprenolol, R-oxprenolol, rilutek, propanolol, oxprenolol (racémico) o placebo.

	10 mg/kg/d de R-oxprenolol	20 mg/kg/d de R-oxprenolol	10 mg/kg/d de S-oxprenolol	20 mg/kg/d de S-oxprenolol
Δ peso corporal [g]	-6,515±0,65	-5,53±0,57	-6,57±0,57	-6,36±0,67
Δ masa magra [g]	-5,55±0,47	-5,12±0,38	-3,67±0,49***	-5,34±0,56
Δ masa grasa [g]	-1,57±0,21	-1,48±0,16	-1,44±0,19	-1,78±0,28
Δ promedio del peso corporal [mg/día]	-153,5±16,1	-116,0±13,7*	-150,3±14,5	-115,7±12,6*
Δ promedio de la masa magra [mg/día]	-129,7±9,9	-106,4±8,5	-115,1±13,9	-95,8±10,6*
Δ promedio de la masa grasa [mg/día]	-37,4±6,4	-29,9±3,5	-33,6±5,7	-32,1±5,4
Corazón [mg]	107,4±3,4*	112,0±4,1	122,6±8,8	112,4±4,5
gastrocnemio [mg]	53,8±5,1	49,9±3,0	59,1±6,6	53,1±4,3
sóleo [mg]	4,74±0,51*	5,84±0,45	6,04±0,53	6,58±0,61
EDL [mg]	6,59±0,61	5,81±0,42***	7,28±0,47	8,15±0,39\$\$\$
BAT [mg]	46,7±4,9	53,9±6,8	53,2±5,0	46,5±3,0

Δ: variación, Δ promedio [mg/día]: variación promedio por día vivo después del inicio de la enfermedad. EDL: extensor largo de los dedos, BAT: tejido adiposo marrón. *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 frente a placebo, #: p<0,05 frente a 10 mg/kg/d de propanolol, \$\$\$: p<0,001 frente a 20 mg/kg/d de R-oxprenolol

10

Tabla 9: Datos para los ratones hembras administrados con S-oxprenolol, R-oxprenolol, rilutek, propanolol, oxprenolol (racémico) o placebo.

	placebo	30 mg/kg/d rilutek	10 mg/kg/d propanolol	20 mg/kg/d oxprenolol
Δ peso corporal [g]	-4,55±0,32	-4,49±0,46	-5,66±0,66	-5,27±0,61
Δ masa magra [g]	-3,42±0,25	-3,31±0,37	-4,70±0,37**	-3,76±0,42
Δ masa grasa [g]	-1,61±0,15	-1,76±0,21	-1,65±0,44	-1,64±0,21
Δ promedio del peso corporal [mg/día]	-97,3±20,6	-122,9±25,7	-111,3±13,2	-122,5±14,7
Δ promedio de la masa magra [mg/día]	-84,3±11,9	-96,9±24,2	-91,2±8,3	-85,8±11,6

(continuación)

	placebo	30 mg/kg/d rilutek	10 mg/kg/d propranolol	20 mg/kg/d oxprenolol
Δ promedio de la masa grasa [mg/día]	-33,2±4,6	-42,2±6,1	-30,9±8,3	-37,5±3,7
Corazón [mg]	86,1±1,5	91,4±2,3	93,8±2,7*	89,5±2,4
gastrocnemio [mg]	21,2±2,9	54,1±3,8**	40,6±3,3	49,5±2,1
sóleo [mg]	5,72±0,30	5,26±0,48	5,57±0,43	4,76±0,52
EDL [mg]	6,29±0,28	6,28±0,39	6,21*0,37	6,97±0,36
BAT [mg]	38,8±2,9	53,7±4,5*	41,2±2,2	35,2±4,1

Tabla 9 (cont.): Datos para los ratones hembras administrados con S-oxprenolol, R-oxprenolol, rilutek, propranolol, oxprenolol (racémico) o placebo.

	10 mg/kg/d de R-oxprenolol	20 mg/kg/d de R-oxprenolol	10 mg/kg/d de S-oxprenolol	20 mg/kg/d de S-oxprenolol
Δ peso corporal [g]	-6,19±0,42	-4,85±0,55	-4,51±0,55	-4,57±0,55
Δ masa magra [g]	-3,76±0,41*	-4,55±0,37	-3,99±0,37###	-3,97*0,49
Δ masa grasa [g]	-1,87±0,22	-1,71±0,26	-1,17±0,21 ^{p=0,059}	-1,29±0,17
Δ promedio del peso corporal [mg/día]	-137,4±15,5	-105,2±13,1	-103,3±16,1	-82,0±13,6
Δ promedio de la masa magra [mg/día]	-121,3±25,7	-85,2±9,1	-69,2±10,8	90,7±10,9
Δ promedio de la masa grasa [mg/día]	-41,4±5,3	-35,6±5,0	-25,9±4,8 ⁺	-26,8±4,4 ⁺
Corazón [mg]	94,4±3,4*	88,5±4,6	92,3±3,2 ^{p=0,064}	92,8±3,0*
gastrocnemio [mg]	47,5±4,1	43,6±4,2	50,5±4,0* ^{p=0,060} frente a propranolol	46,2±3,9
sóleo [mg]	4,23±0,51*	5,09*0,52	5,71±0,48	6,15*0,30
EDL [mg]	6,45*0,75	5,98±0,47	7,03±0,51	7,29±0,42* ^{\$}
BAT [mg]	42,1±4,6	32,6*1,9	39,4±4,2	37,1*2,9

Δ: variación, Δ promedio [mg/día]: variación promedio por día vivo después del inicio de la enfermedad, EDL: extensor largo de los dedos, BAT: tejido adiposo marrón, *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 frente a placebo, ###: p<0,01 frente a 10 mg/kg/d de propranolol, \$: p<0,05 frente a 20 mg/kg/d de R-oxprenolol, +: p<0,05 frente a 30 mg/kg/d de rilutek

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, en donde el oxprenolol tiene un centro quiral y la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos el 60 % de S-oxprenolol.
- 10 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en donde se prolonga la supervivencia, se retrasa el desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica, se previene la pérdida de masa magra, se mejora la calidad de vida y/o se previene la atrofia muscular.
- 15 3. Composición para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos el 80 % de S-oxprenolol, de al menos el 99 % de S-oxprenolol o de al menos el 99,9 % de S-oxprenolol.
- 20 4. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la esclerosis lateral amiotrófica es esclerosis lateral amiotrófica esporádica, esclerosis lateral amiotrófica familiar, esclerosis lateral amiotrófica del Pacífico occidental, esclerosis lateral amiotrófica juvenil o enfermedad de Hirayama.
- 25 5. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la esclerosis lateral amiotrófica es parálisis bulbar progresiva (PBP), atrofia muscular progresiva (AMP), esclerosis lateral primaria (ELP) o ELA con implicación multisistémica.
- 30 6. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición se administra por vía oral.
7. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de 80 a 160 mg diariamente.
8. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición se administra diariamente o dos veces al día.
9. Un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende una composición para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 7.

Figura 1

Modelo de ratón de ELA B6JL-Tg(SOD1*G93A)1Gur/J

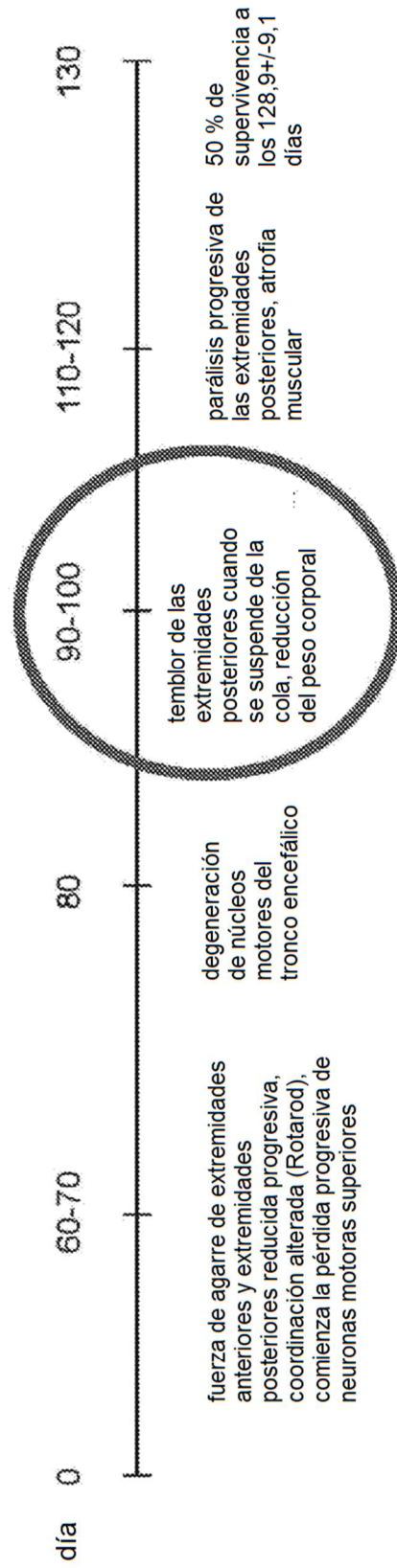


Figura 2

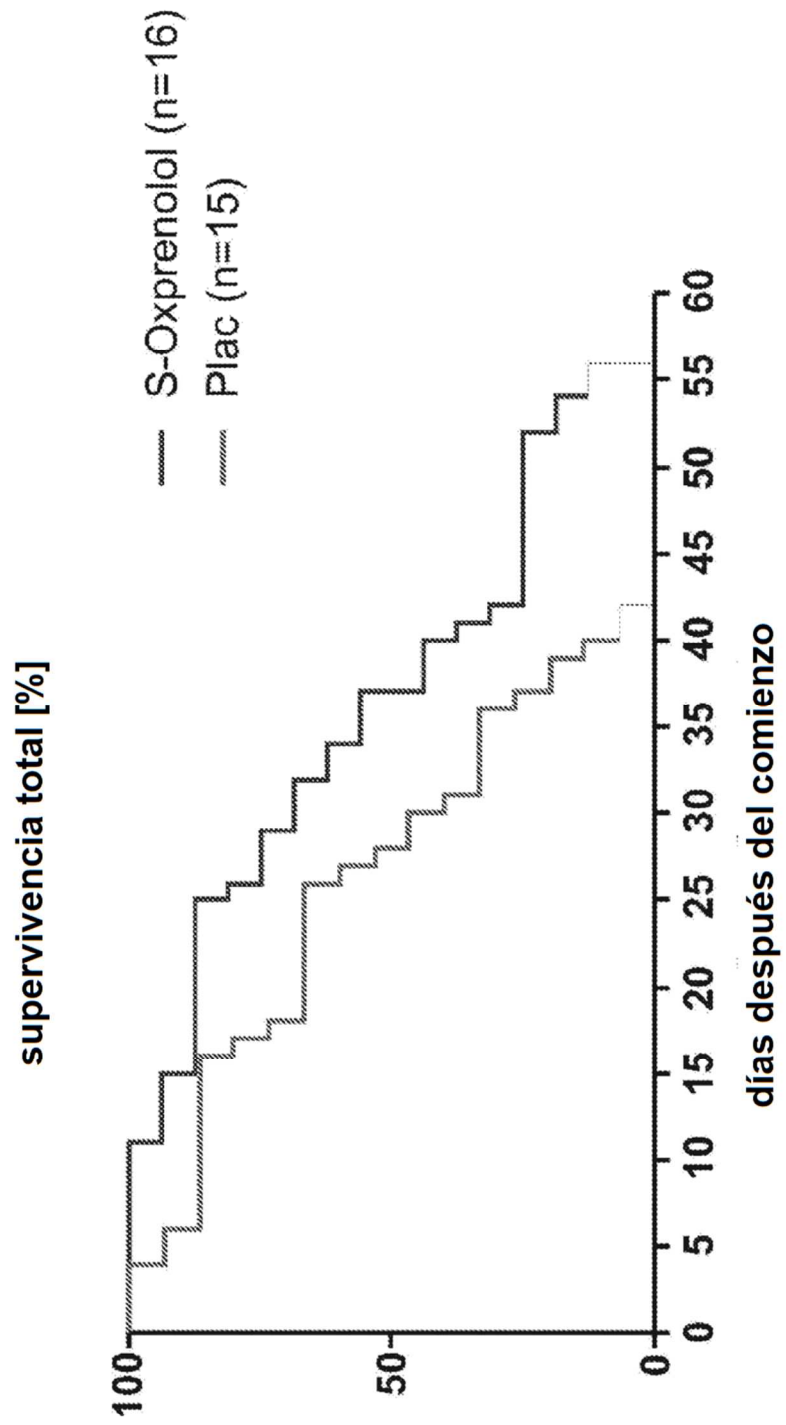
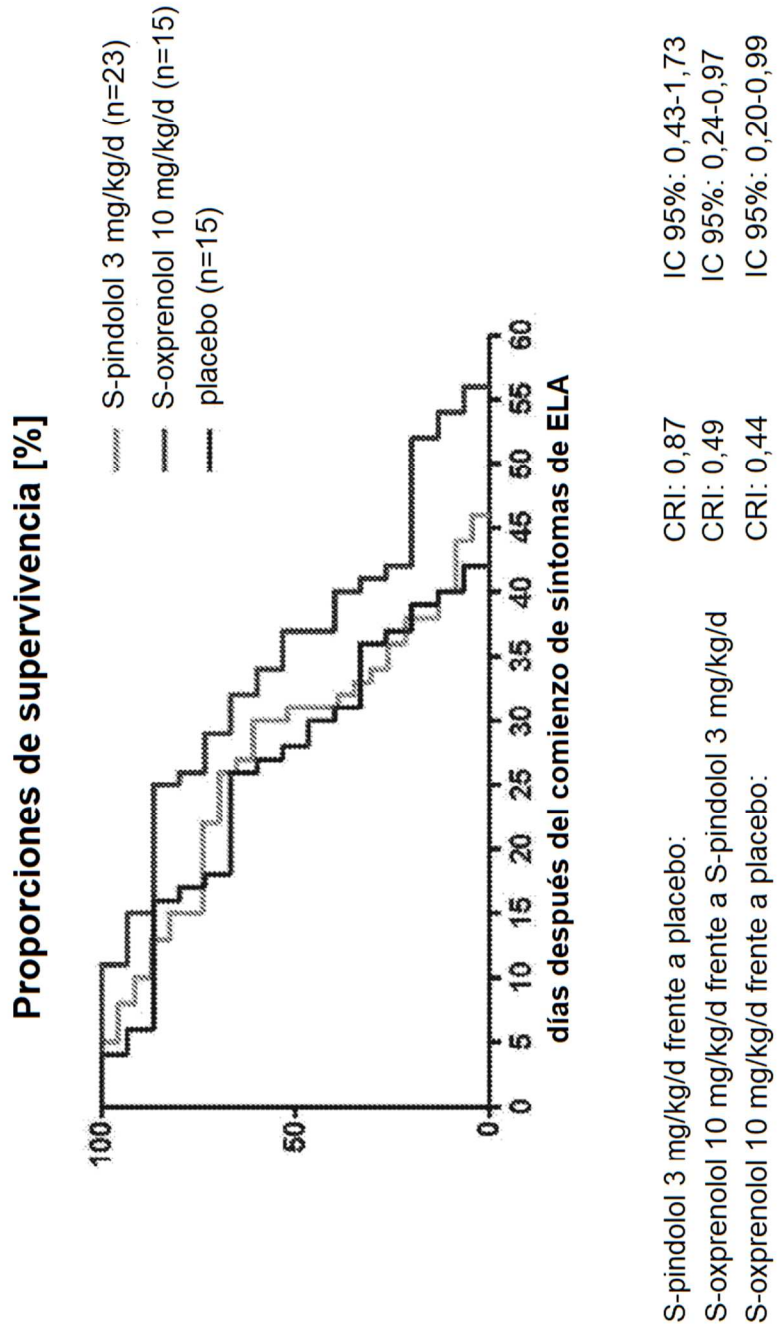


Figura 3



Mediana de la supervivencia después del comienzo de los síntomas de ELA

S-pindolol 3 mg/kg/d	31 días
S-oxprenolol 10 mg/kg/d	37 días
placebo	28 días

Figura 4

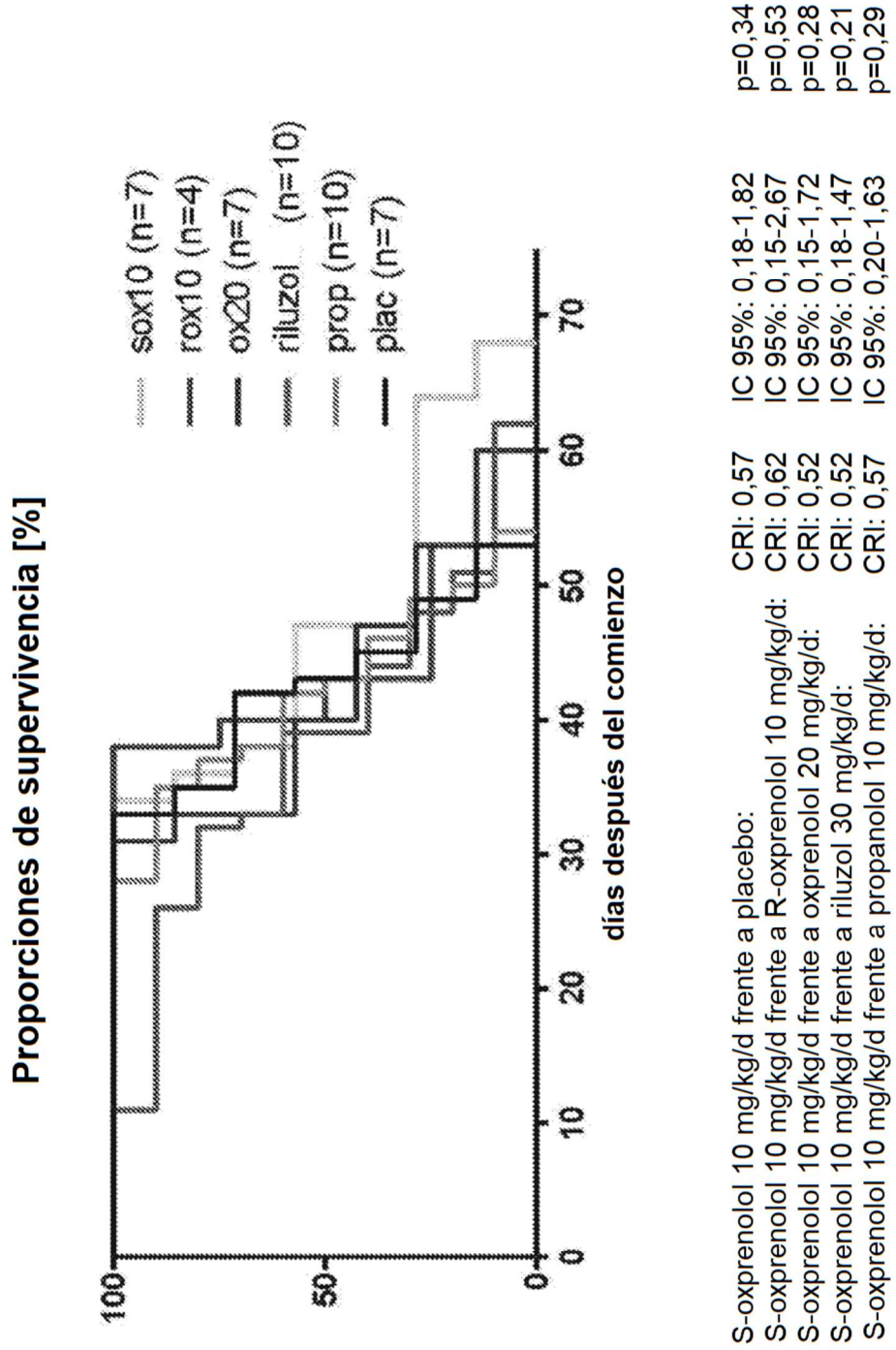


Figura 5

variación del peso corporal por día de supervivencia después del comienzo de ELA

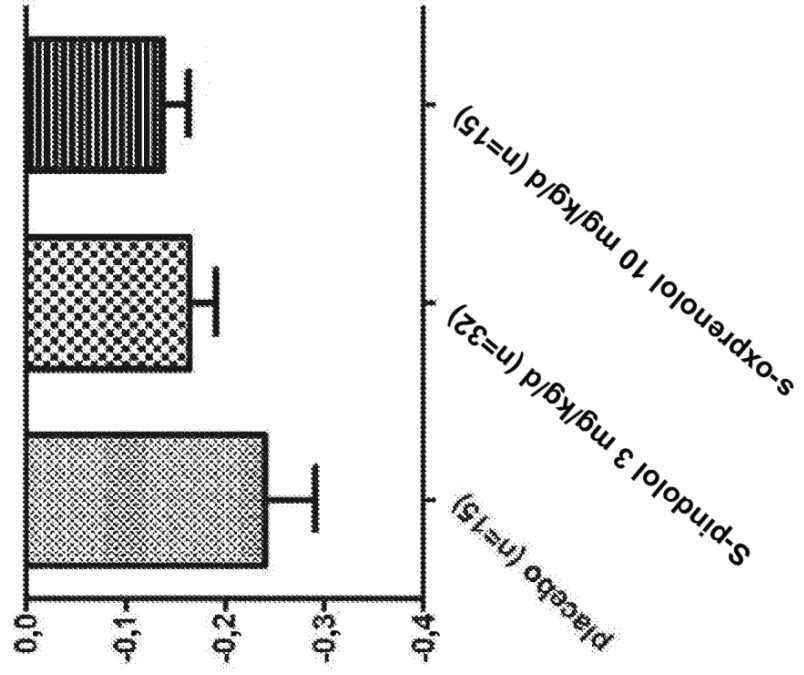


Figura 6

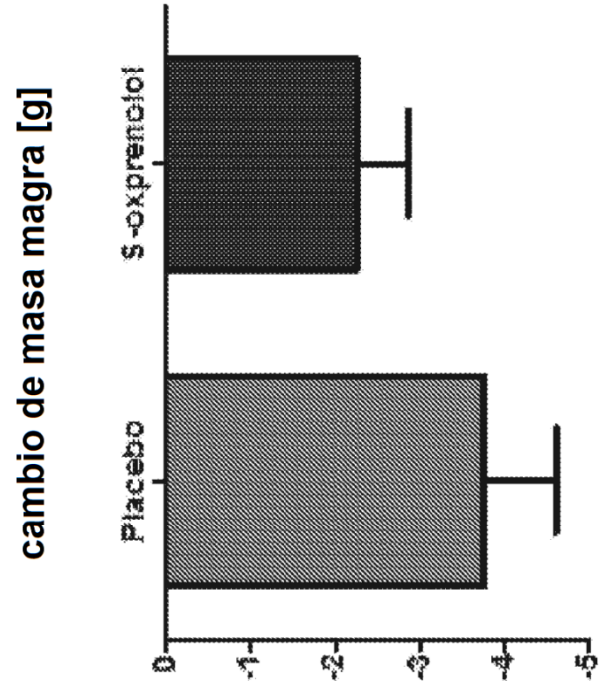


Figura 7

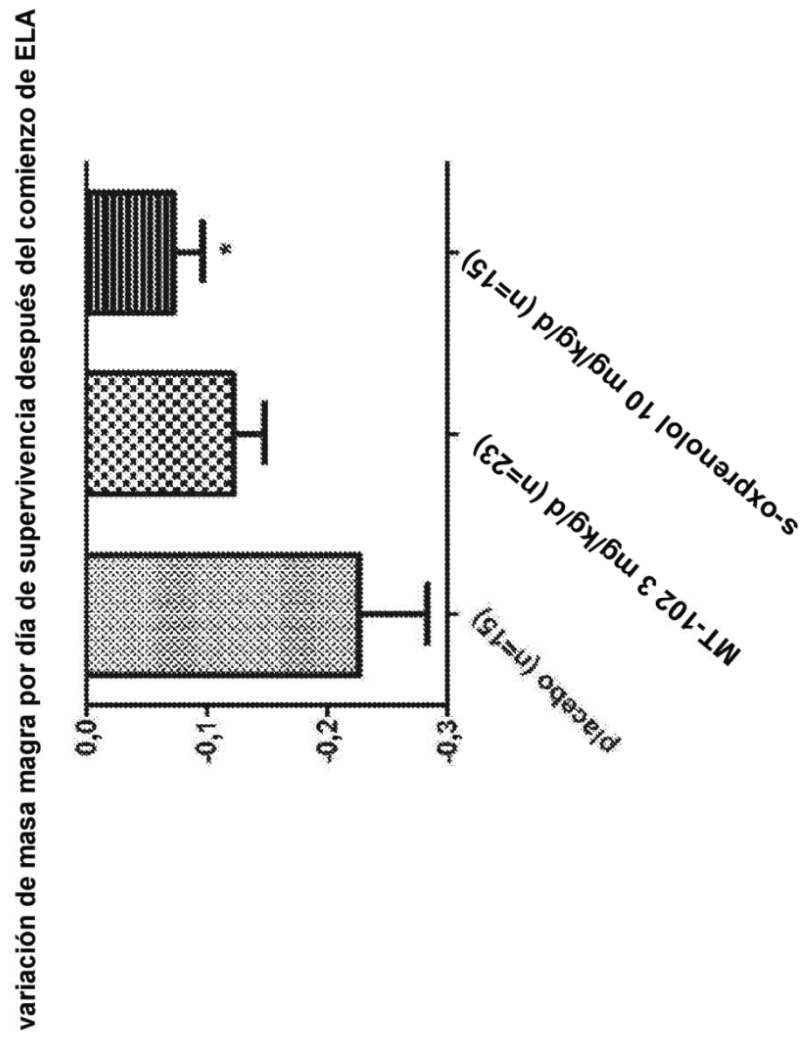


Figura 8

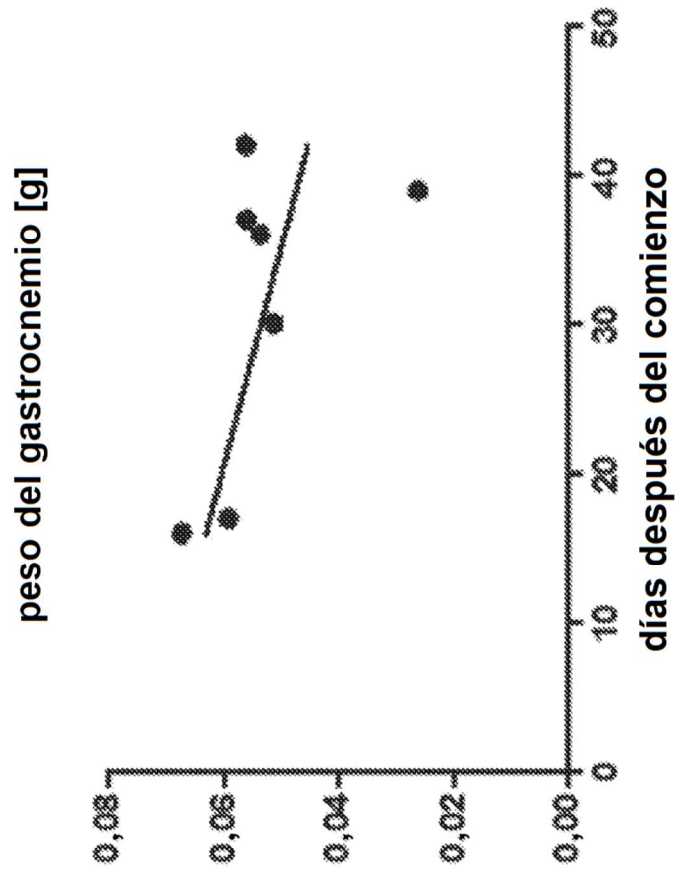


Figura 9

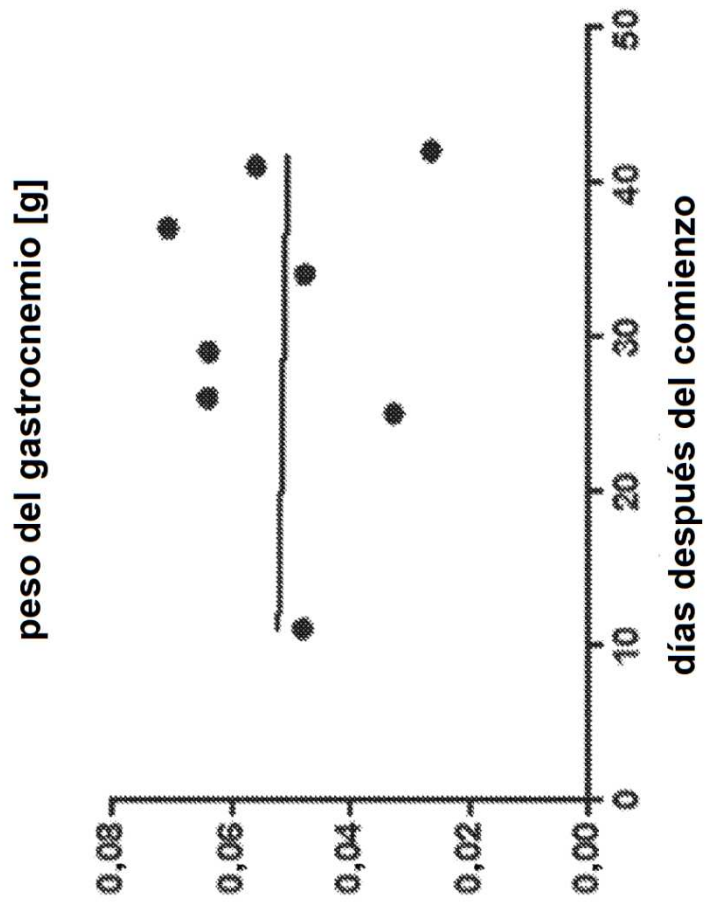


Figura 10

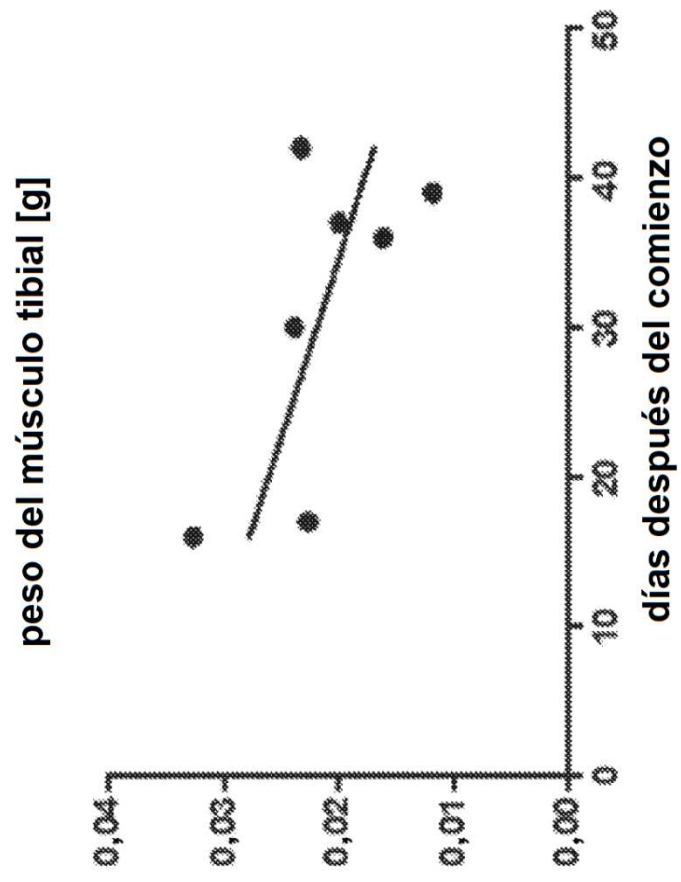


Figura 11

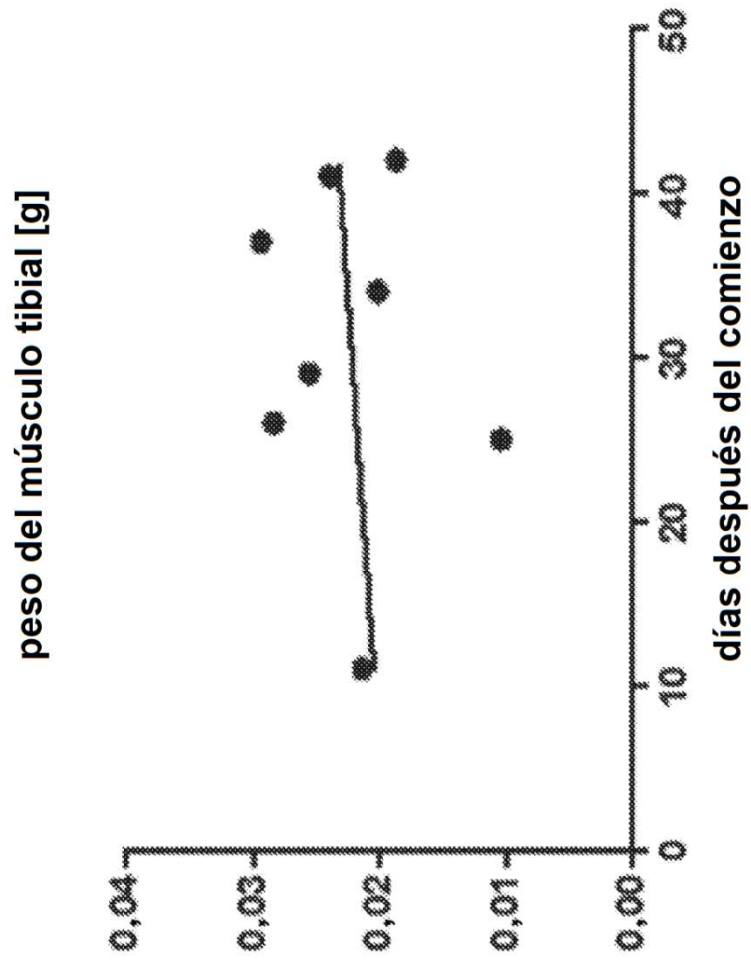


Figura 12

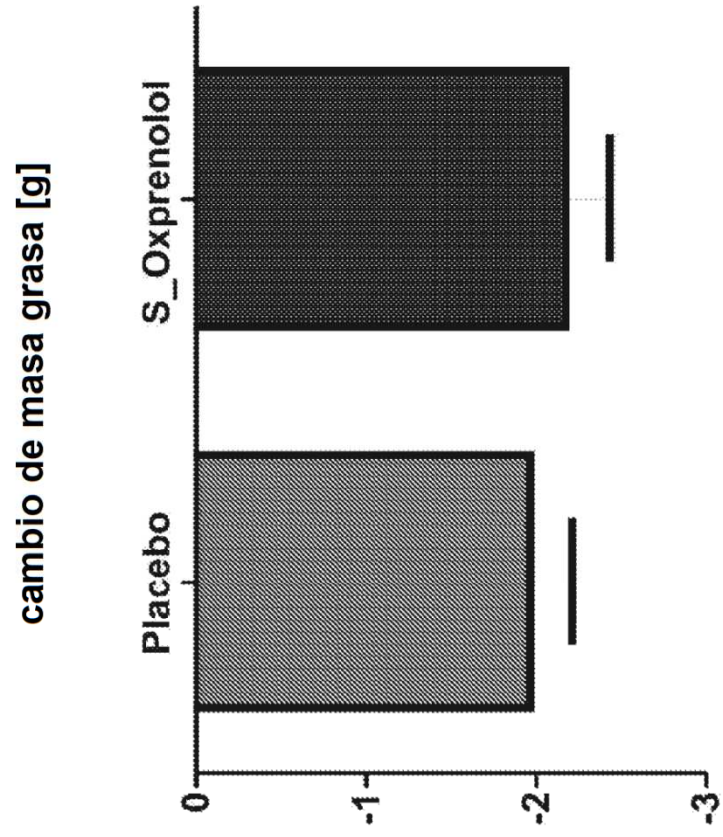


Figura 13

variación de masa grasa por día de supervivencia después del comienzo de ELA

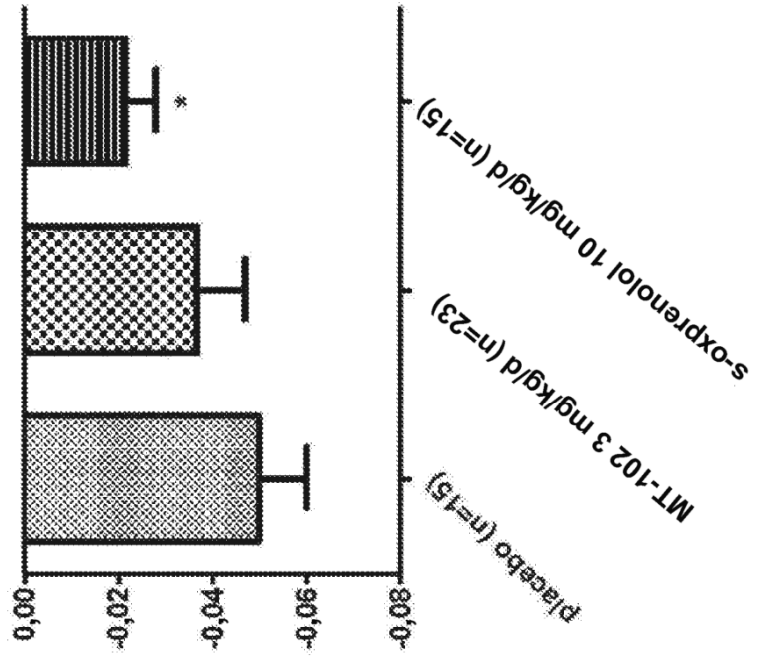


Figura 14

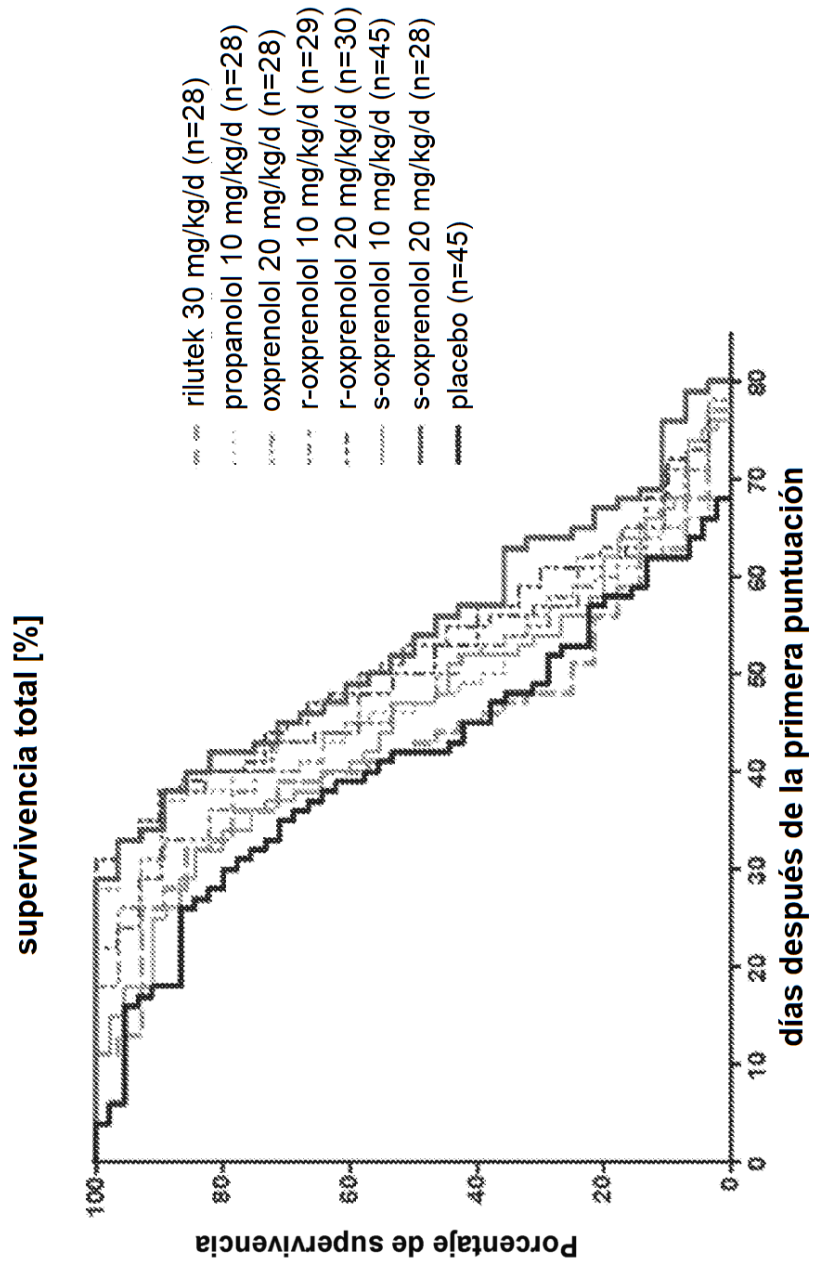


Figura 15

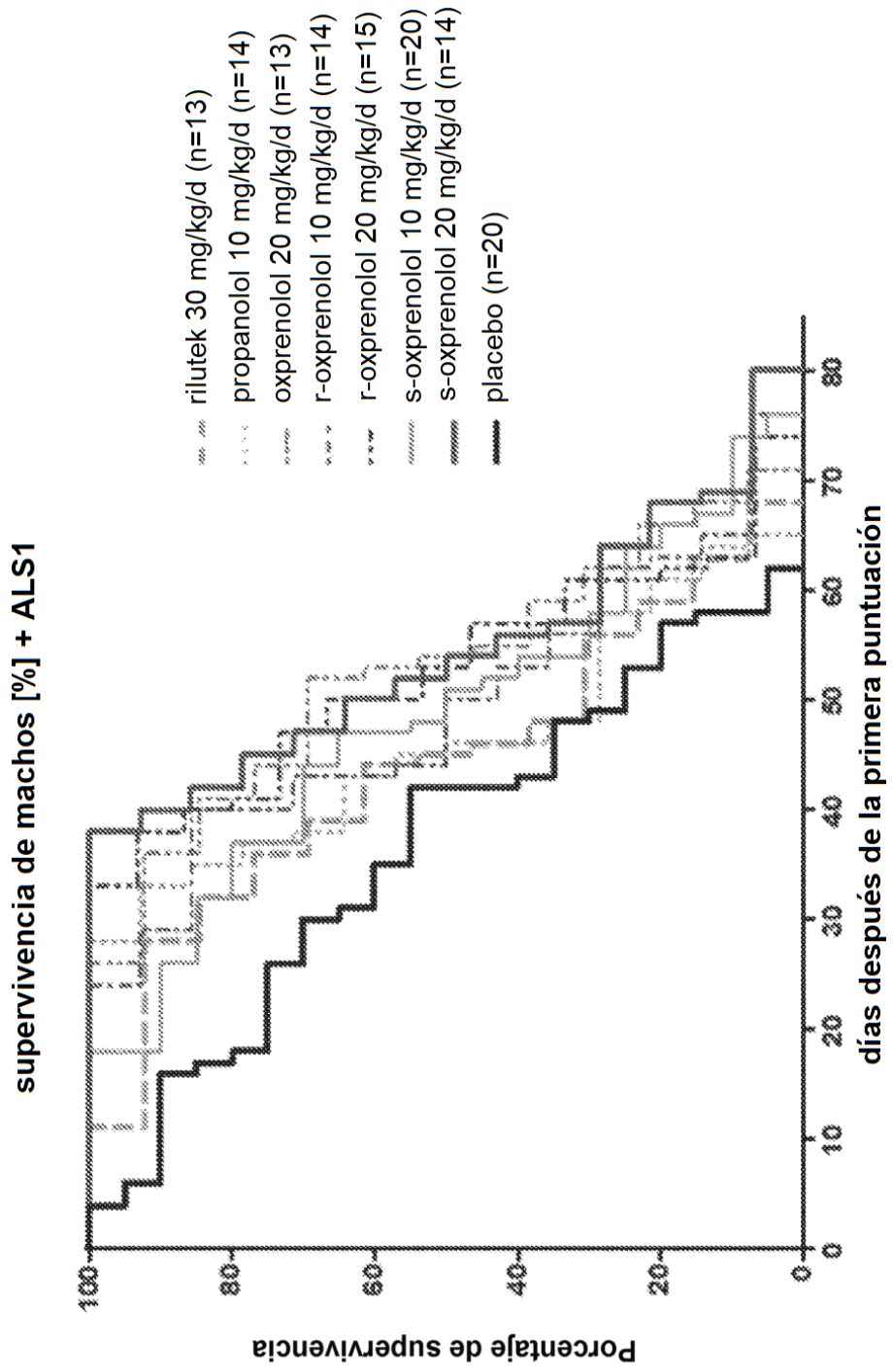


Figura 16

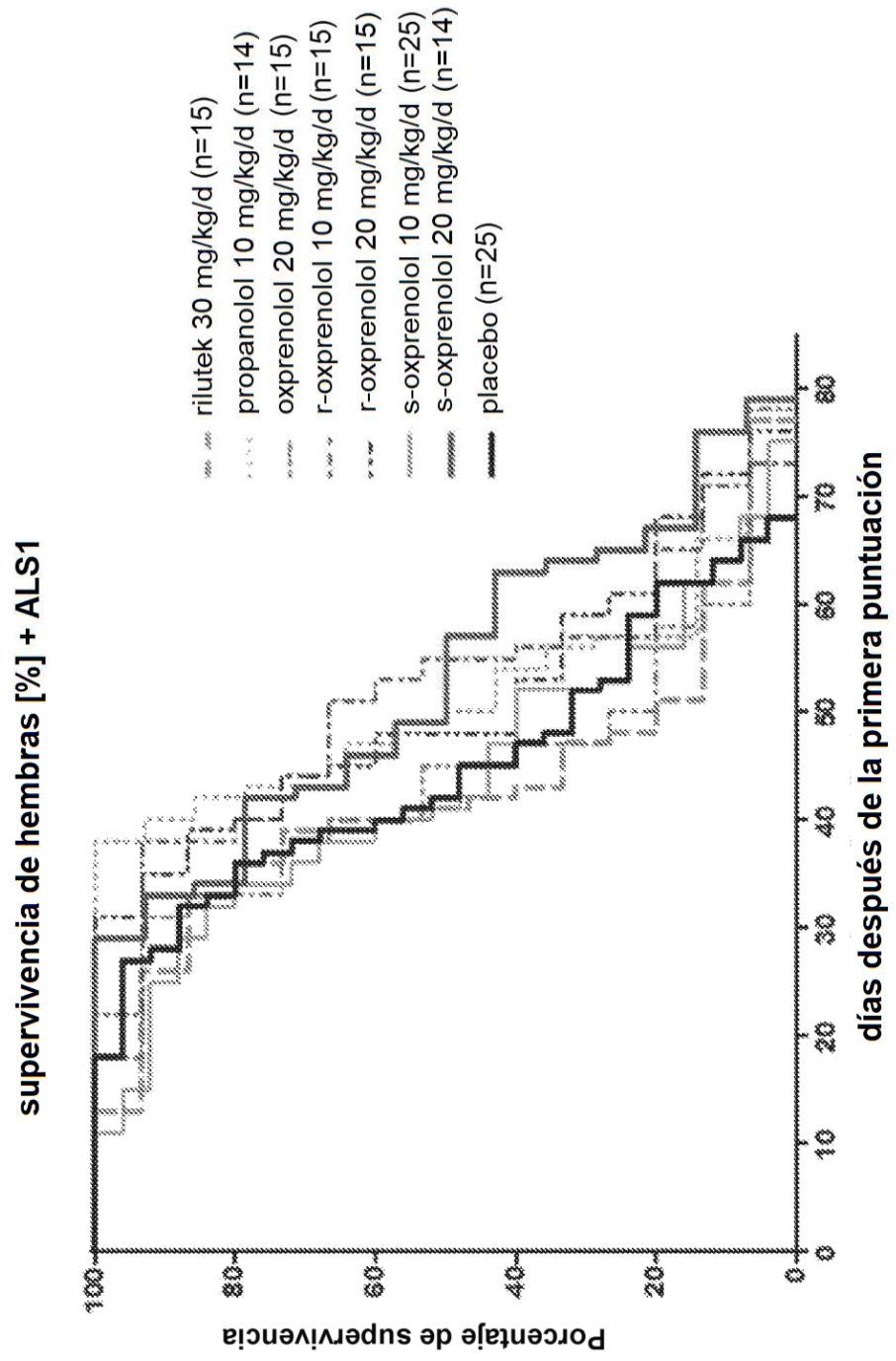


Figura 17

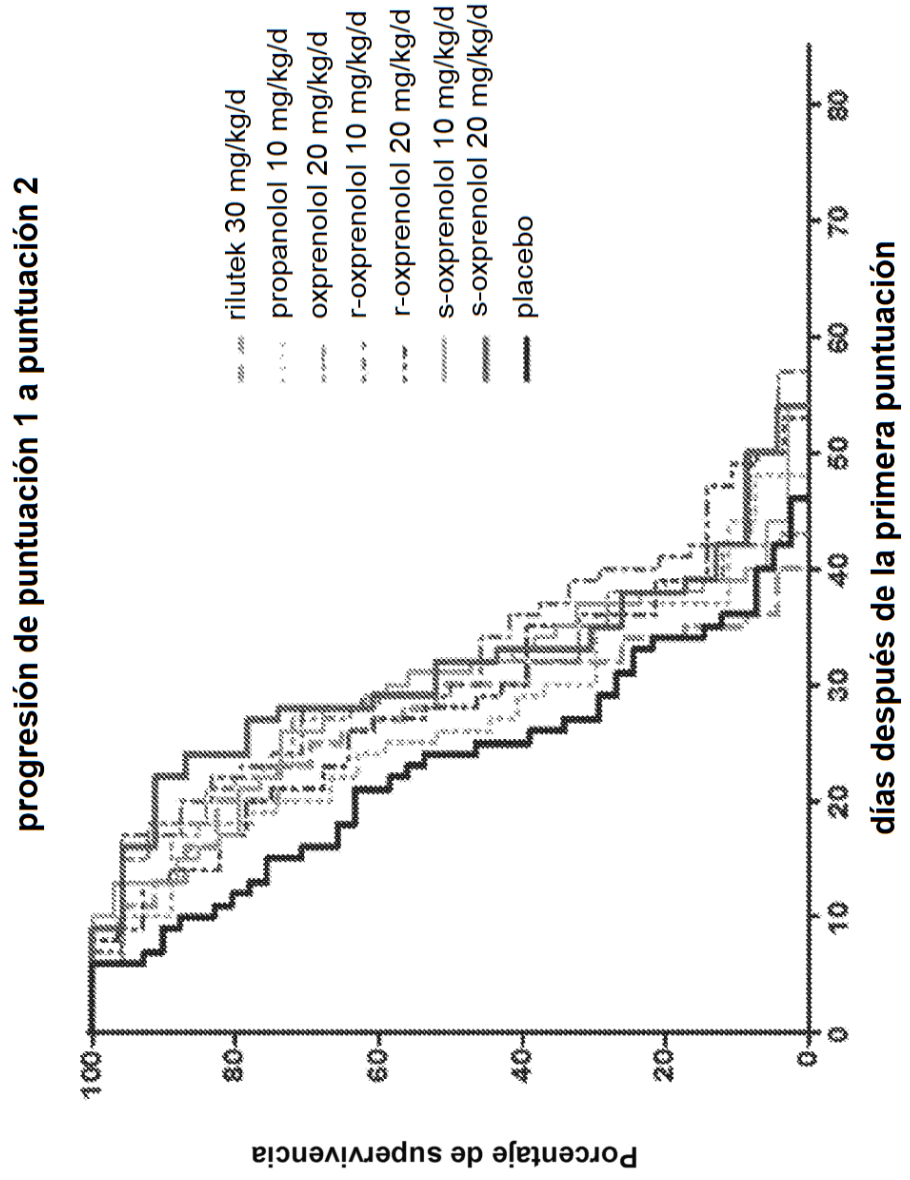


Figura 18

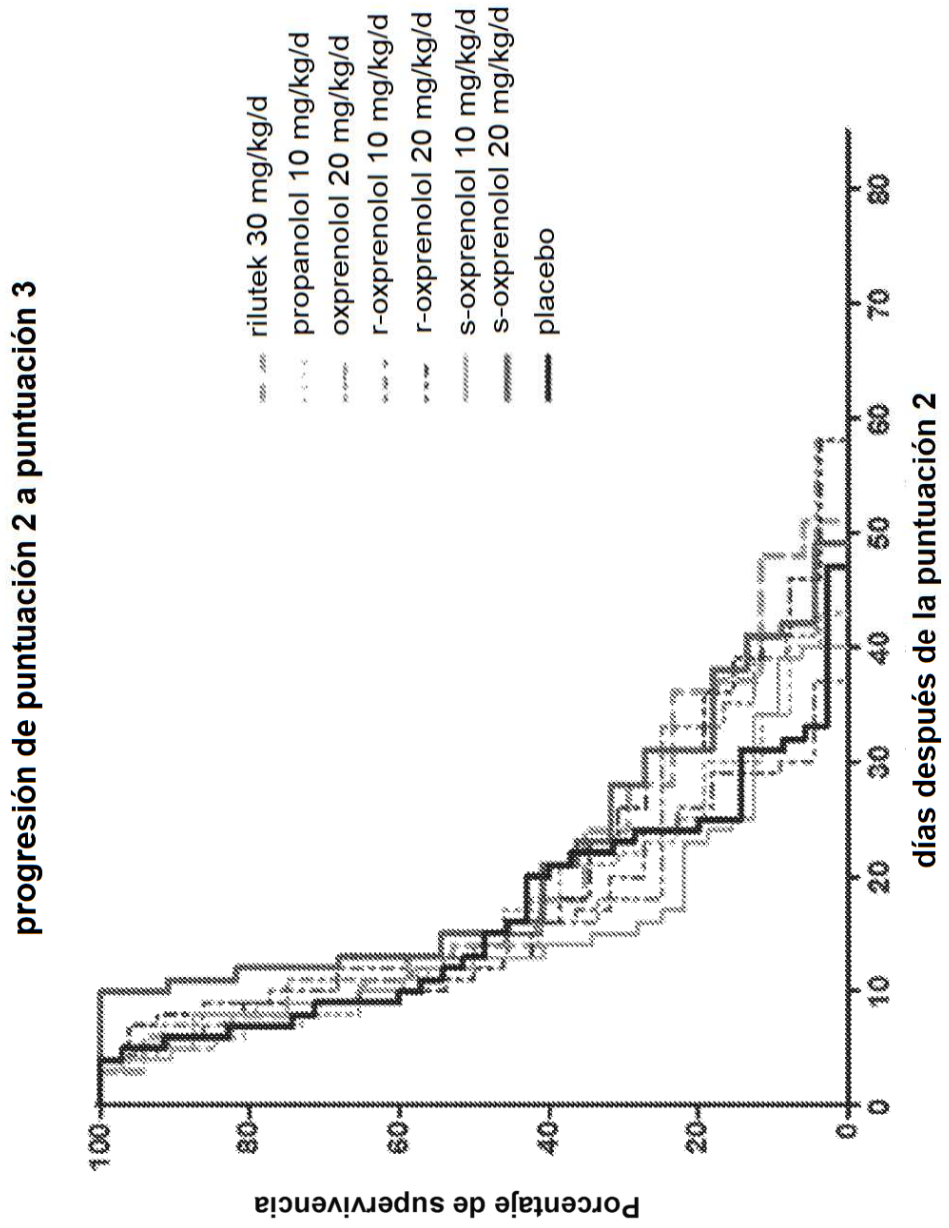
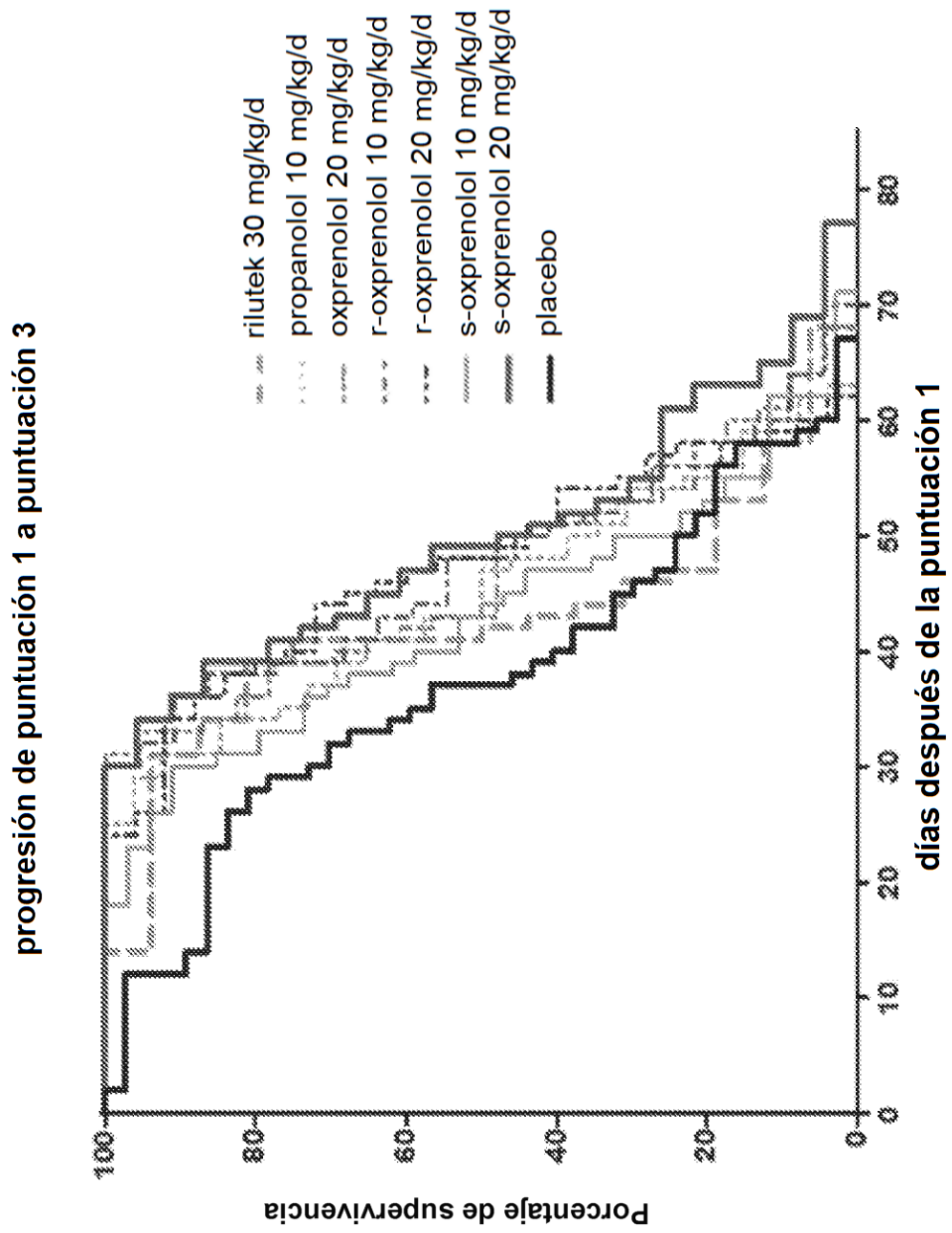


Figura 19



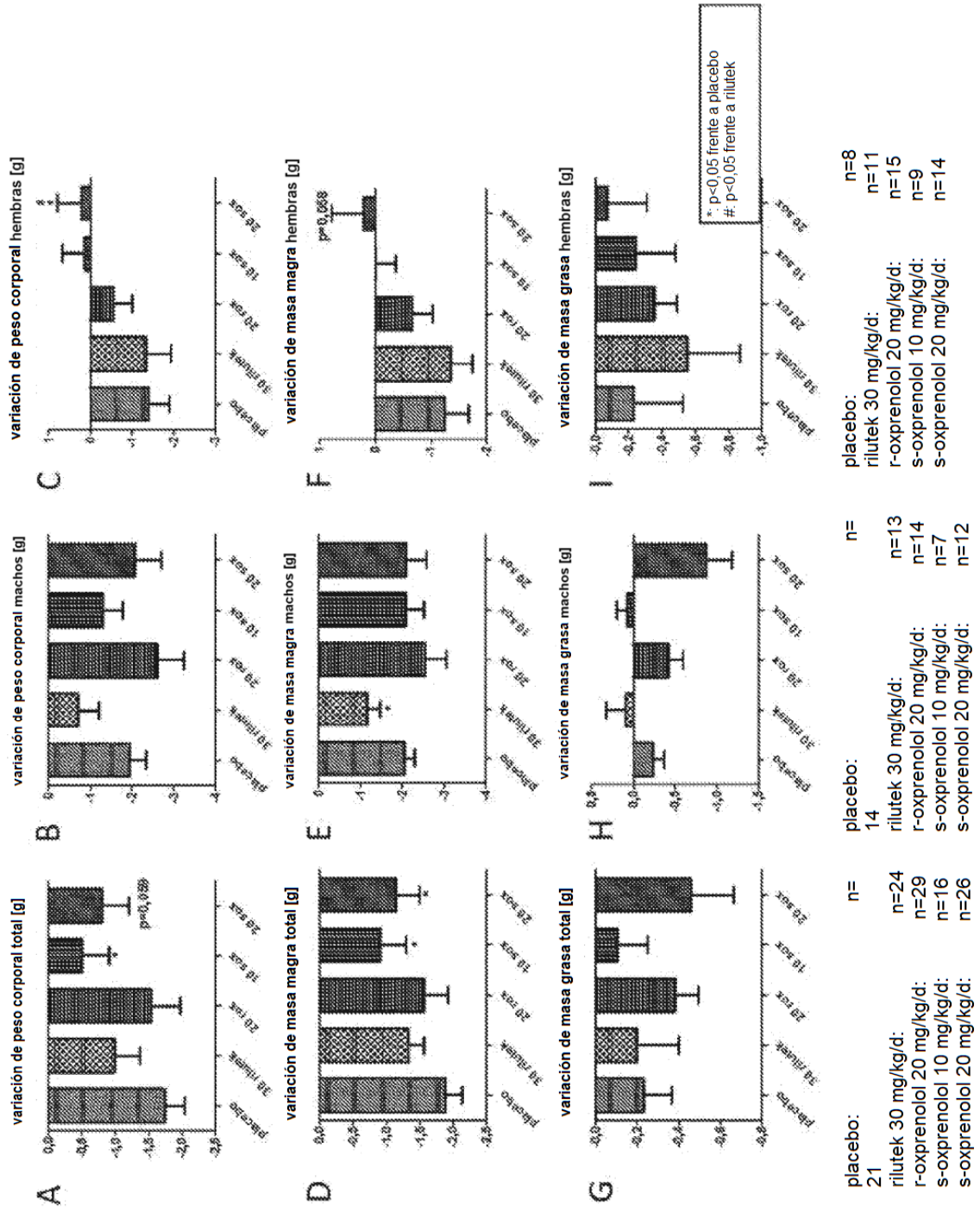


Figura 20

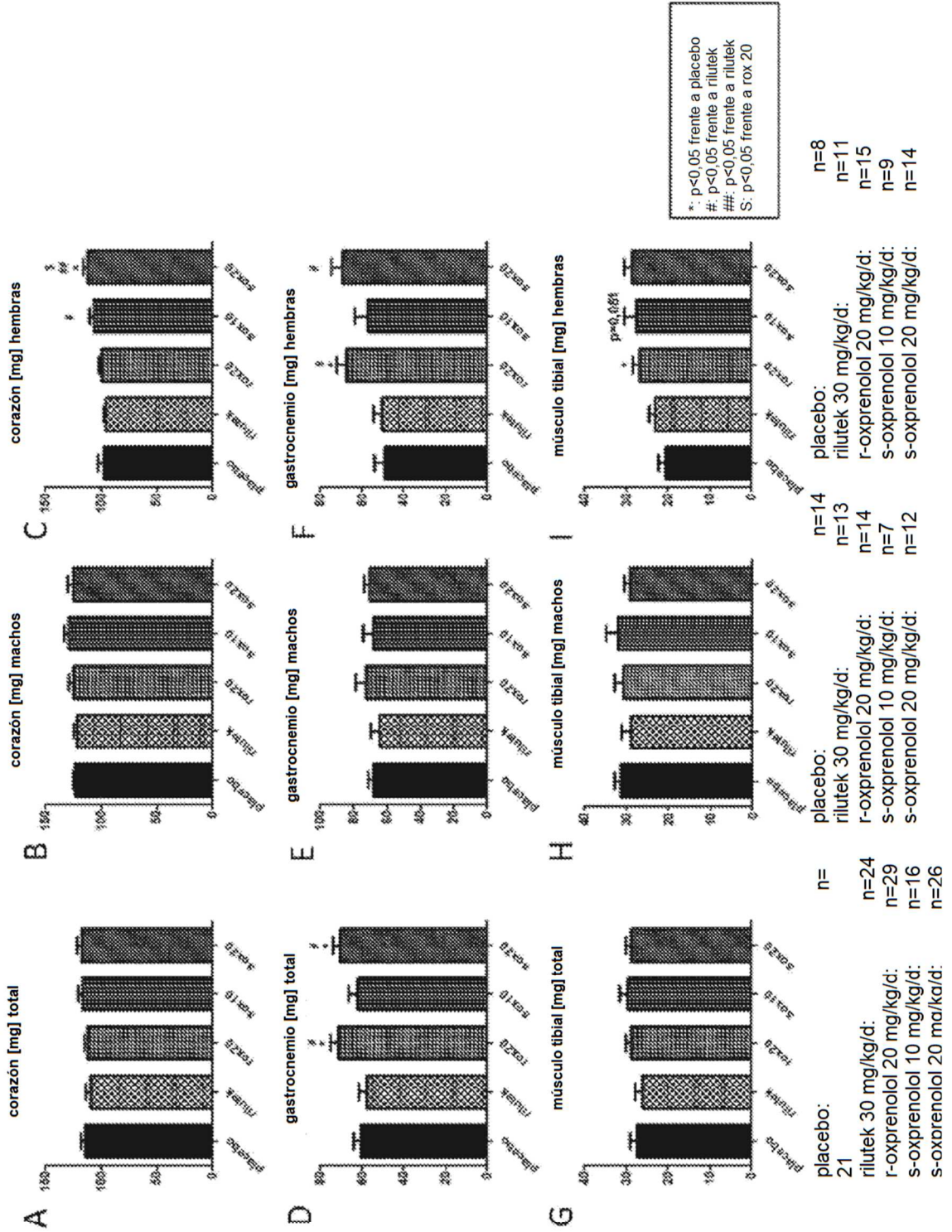


Figura 21