

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 532**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/24** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**C07C 59/48** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2014 PCT/US2014/014943**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14178931**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2014 E 14791718 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 2991670**

54 Título: **Sobetirome en el tratamiento de enfermedades de mielinización**

30 Prioridad:

**03.05.2013 US 201361819467 P**

**05.08.2013 WO 13053640 US**

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

**02.03.2020**

73 Titular/es:

**OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVERSITY  
(50.0%)**

**690 SW Bancroft Street, Mail Code L106TT  
Portland, OR 97239, US y**

**THE UNITED STATES GOVERNMENT AS  
REPRESENTED BY THE DEPARTMENT OF  
VETERANS AFFAIRS (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HARTLEY, MEREDITH;**

**PLACZEK, ANDREW;**

**RIGHI, MARCO;**

**BOURDETTE, DENNIS;**

**MARRACCI, GAIL;**

**CHAUDHARY, PRIYA y**

**SCANLAN, THOMAS S.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 745 532 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

Sobetirome en el tratamiento de enfermedades de mielinización

5 **Campo**

Esta divulgación se refiere a métodos para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a la desmielinización, mielinización insuficiente o subdesarrollo de la vaina de mielina. Esta divulgación se refiere además al uso de sobetirome para el tratamiento de tales enfermedades y afecciones.

10

**Antecedentes**

Los oligodendrocitos (OL) generan y mantienen la mielina en el sistema nervioso central (SNC). Durante el desarrollo, las células precursoras de oligodendrocitos (OPC, por sus siglas en inglés) se diferencian en OL y esta etapa de diferenciación depende de la hormona tiroidea, triyodotironina (T3). Después de la desmielinización, la remielinización puede implicar la diferenciación dependiente de T3 de OPC en OL, que depende de factores de transcripción, por ejemplo, factor 9 tipo Kruppel (Klf9). Los tratamientos disponibles actualmente para las enfermedades desmielinizantes tienen una eficacia limitada. Para algunas enfermedades desmielinizantes, no hay tratamientos conocidos disponibles. Por lo tanto, los agentes terapéuticos capaces de promover la remielinización, sin efectos secundarios tóxicos, representan una necesidad médica insatisfecha.

15

20

El documento WO2006/031922 divulga métodos para tratar sujetos que tienen afecciones relacionadas con la angiogénesis, incluidas enfermedades neurodegenerativas, usando análogos de hormona tiroidea, tales como T3, DITPA y GC-1 (sobetirome).

25

Genin *et al.*, 2009, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 116, n.º 1-2, páginas 37-43, describe la inducción *in vitro* mediante sobetirome (GC-1) de la expresión del gen ABCD2 en fibroblastos.

30 **Sumario**

La presente divulgación presenta el uso de un fármaco no cardiopéxico, activo en el SNC (sobetirome) capaz de reducir la desmielinización y promover la mielinización sin causar tirotoxicosis. Sobetirome y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, proporcionan un tratamiento viable para prevenir y revertir la desmielinización en trastornos como la esclerosis múltiple (EM) y otras enfermedades o afecciones asociadas a la desmielinización, mielinización insuficiente o el subdesarrollo de la vaina de mielina.

35

La invención es como se define en las reivindicaciones.

Los anteriores y otros objetos, características, y ventajas de la invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, que procede con referencia a las figuras adjuntas.

40

**Breve descripción de los dibujos**

**FIG. 1:** Sobetirome redujo la desmielinización en el cuerpo calloso de ratones después de la inyección de lisolecitina. Parte superior, la tinción BlackGold® es específica para las fibras de mielina y el violeta de cresilo se usa como contratinción. Los ratones recibieron inyecciones estereotácticas de 2 µl de PBS o 2 % de lisolecitina en el cuerpo calloso. Una flecha blanca indica el camino de la aguja de inyección y un cuadro negro indica el sitio de la lesión. A la derecha se muestra una imagen ampliada del sitio de la lesión encuadrado. En la parte inferior, las secciones del cerebro de 30 µm se tiñeron con FluoroMyelin™, anti-PDGFR-α y DAPI. El hipotiroidismo se indujo con el tratamiento de agua potable, y tanto los ratones hipotiroideos como los de control recibieron inyecciones de vehículos. se administraron T3 (0,4 mg/kg) y sobetirome (1 mg/kg) mediante inyecciones i.p. comenzando 7 días antes de la inyección estereotáctica de lisolecitina. Los ratones se sacrificaron 8 días después de la inyección estereotáctica de lisolecitina al 2 %, y se recogieron y procesaron los cerebros para el análisis histológico.

45

50

**FIG. 2:** Sobetirome reduce la desmielinización en ratones con EAE. El gráfico de puntos muestra el área de porcentaje medio de daño en la materia blanca ventrolateral de ratones C57BL/6 después de 11 días de tratamiento con sobetirome y vehículo. Se indujo EAE en ratones hembra con péptido MOG 35-55. El día 17 después de la inmunización, los ratones se aleatorizaron según sus puntuaciones de EAE y se iniciaron inyecciones i.p. diarias de sobetirome (n = 8) o vehículo (n = 8). Los ratones se sacrificaron después de 11 días de tratamiento y se prepararon las médulas espinales para la evaluación histológica. El porcentaje medio de desmielinización ventrolateral para ratones tratados con vehículo fue 17,25 (DE +/- 7,09) y 9,11 (DE +/- 4,96) para sobetirome (p <0,01).

55

60

**FIGS. 3A-3D:** Sobetirome previene la desmielinización y la pérdida axonal. Imágenes representativas de Black gold II (FIGS.3A-3B) y azul de toluidina (FIGS.3B-3C) de la médula espinal ventral de EAE lumbar y torácica, respectivamente. Tratado con sobetirome (FIGS.3A y 3C) y vehículo (FIGS.3B y 3D). La desmielinización es claramente visible en un ratón tratado con vehículo pero no en un ratón tratado con sobetirome. Las flechas muestran mielina inestable; las puntas de flecha muestran axón degenerado. Barra de escala de = 20 micras.

65

## Descripción detallada

### I. Abreviaturas

ADEM	encefalomielitis diseminada aguda
AIDP	polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda
CIDP	polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
CNS	sistema nervioso central
EAE	encefalitis autoinmunitaria experimental
IIDD	enfermedad desmielinizante inflamatoria idiopática
i.p.	intraperitoneal
MOG	glicoproteína de mielina de oligodendrocitos
EM	esclerosis múltiple
NMO	neuromielitis óptica
OL	oligodendrocitos
OPC	células precursoras de oligodendrocitos
PML	leucoencefalopatía multifocal progresiva
T3	triyodotironina
X-ALD	adrenoleucodistrofia ligada a X

5

### II. Términos y Métodos

A menos que se indique lo contrario, los términos técnicos se usan según su uso convencional. Pueden encontrarse definiciones de términos comunes sobre biología molecular en Benjamin Lewin, *Genes V*, publicado por Oxford University Press, 1994 (ISBN 0-19-854287-9); Kendrew *et al.* (eds.), *The Encyclopedia of Molecular Biology*, publicado por Blackwell Science Ltd., 1994 (ISBN 0-632- 02182-9); y Robert A. Meyers (ed.), *Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference*, publicado por VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8).

10

Para facilitar la revisión de las diversas realizaciones de la divulgación, se proporcionan las siguientes explicaciones de términos específicos:

15

**Encefalomielitis diseminada aguda ( ADEM):** Una enfermedad desmielinizante inmunomediada del sistema nervioso central. ADEM se produce generalmente después de una infección vírica, pero también puede aparecer después de la vacunación o después de una infección bacteriana o parasitaria. En algunos casos, ADEM se desarrolla de manera espontánea. La enfermedad implica la desmielinización autoinmunitaria, similar a la esclerosis múltiple, y por lo tanto se considera una enfermedad límite de esclerosis múltiple. ADEM produce múltiples lesiones inflamatorias en el cerebro y la médula espinal, particularmente en la sustancia blanca. Las lesiones se encuentran normalmente en la sustancia blanca subcortical y central y en la unión cortical gris-blanca de ambos hemisferios cerebrales, cerebelo, tronco encefálico y médula espinal, pero también pueden estar implicados la materia blanca periventricular y la materia gris de la corteza, el tálamo y los ganglios basales. Cuando un paciente sufre más de un episodio desmielinizante, la enfermedad se conoce como encefalomielitis diseminada recurrente o encefalomielitis diseminada multifásica.

20

25

**Leucoencefalitis hemorrágica aguda (AHL o AHLE):** Una forma hiperaguda y con frecuencia fatal de ADEM. Esta enfermedad también se conoce como encefalopatía necrotizante aguda (ANE), encefalomielitis hemorrágica aguda (AHEM), leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda (ANHLE), síndrome de Weston-Hurst o enfermedad de Hurst.

30

**Administración:** Proporcionar o dar a un sujeto un agente, tal como un agente terapéutico (por ejemplo, sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), mediante cualquier vía eficaz. Se describen a continuación, en el presente documento, vías a modo de ejemplo de administración.

35

**Enfermedad de Refsum del adulto:** Una enfermedad neurológica autosómica recesiva que se asocia con la acumulación excesiva de ácido fitánico en células y tejidos. La enfermedad de Refsum para adultos se divide en los subtipos de **enfermedad de Refsum del adulto 1** y **enfermedad de Refsum del adulto 2**. Las personas con enfermedad de Refsum presentan daño neurológico, degeneración cerebelosa y neuropatía periférica. El inicio es más frecuente en la infancia/adolescencia con un curso progresivo, aunque se producen períodos de estancamiento o remisión. Los síntomas también incluyen ataxia, piel escamosa (ictiosis), dificultad para oír y problemas oculares que incluyen cataratas y ceguera nocturna.

40

**Enfermedad de Alexander:** Una enfermedad desmielinizante congénita muy rara. La enfermedad afecta principalmente a bebés y niños, causando retraso en el desarrollo y cambios en las características físicas. La enfermedad de Alexander es un tipo de leucodistrofia.

45

**Enfermedad de Alzheimer:** La forma más común de demencia. Los síntomas de la enfermedad de Alzheimer incluyen pérdida de memoria, confusión, irritabilidad, agresión, cambios de humor y problemas con el lenguaje. Esta enfermedad se caracteriza por la pérdida de neuronas y sinapsis en la corteza cerebral y ciertas regiones subcorticales. La pérdida produce atrofia grave de las regiones afectadas, incluida la degeneración en el lóbulo temporal y partes de la corteza frontal y la circunvolución cingulada. Las placas amiloides y los ovillos

neurofibrilares son visibles por microscopía en los cerebros de los afectados por esta enfermedad. Se desconoce la causa de la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, existen varias hipótesis, incluyendo que la enfermedad es causada por la degradación de mielina en el cerebro relacionada con la edad.

**Esclerosis concéntrica de Baló:** Una enfermedad desmielinizante similar a la esclerosis múltiple convencional, pero con la particularidad de que los tejidos desmielinizados forman capas concéntricas. Los pacientes con esta enfermedad pueden sobrevivir y/o tener una remisión espontánea. Normalmente, el curso clínico es primario progresivo, pero se ha indicado un curso recurrente-remite.

**Enfermedad de Canavan:** Un trastorno degenerativo autosómico recesivo que causa daño progresivo a las células nerviosas del cerebro. La enfermedad de Canavan es una leucodistrofia y es una de las enfermedades cerebrales degenerativas más comunes de la infancia. Esta enfermedad también se denomina enfermedad de Canavan-Van Bogaert-Bertrand, deficiencia de aspartoacilasa y deficiencia de aminoacilasa 2.

**Mielinólisis central pontina (CPM):** Una enfermedad neurológica causada por un daño severo de la vaina de mielina de las células nerviosas en el tronco encefálico, más precisamente en el área denominada protuberancia. La causa más común es la corrección rápida de los niveles bajos de sodio en sangre (hiponatremia). Los síntomas observados con frecuencia en este trastorno son para o cuádraparesia repentina, disfagia, disartria, diplopía y pérdida del conocimiento. El paciente puede experimentar el síndrome de bloqueo donde la función cognitiva está intacta, pero todos los músculos están paralizados con la excepción del parpadeo de los ojos.

**Parálisis cerebral:** Término utilizado para un grupo de trastornos del movimiento permanentes y no progresivos que causan discapacidad física. La parálisis cerebral está causada por daño a los centros de control motor del cerebro en desarrollo y puede ocurrir durante el embarazo, el parto o después del nacimiento hasta aproximadamente los tres años. Los pacientes con parálisis cerebral presentan daños en las vainas de mielina.

**Xantomatosis cerebrotendinosa:** Trastorno hereditario asociado al depósito de una forma de colesterol (colestanol) en el cerebro y otros tejidos y con niveles elevados de colesterol en plasma, pero con un nivel de colesterol total normal. Se caracteriza por ataxia cerebelosa progresiva que comienza después de la pubertad y por cataratas juveniles, diarrea crónica de inicio juvenil o infantil, déficit neurológico infantil y xantomatosos o tuberosos. Este trastorno es una forma autosómica recesiva de xantomatosis. Se encuentra dentro de un grupo de trastornos genéticos llamados leucodistrofias.

**Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP):** Un trastorno inflamatorio inmunomediado adquirido del sistema nervioso periférico. El trastorno a veces se denomina polineuropatía recurrente crónica (CRP) o polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (porque implica las raíces nerviosas). La CIDP está estrechamente relacionada con el síndrome de Guillain-Barré y se considera el equivalente crónico de esa enfermedad aguda. Sus síntomas también son similares a la neuropatía inflamatoria progresiva. Una variante asimétrica de la CIDP se conoce como síndrome de Lewis-Sumner. La evidencia patológica de la enfermedad es la pérdida de la vaina de mielina.

**Enfermedad desmielinizante:** Incluye cualquier enfermedad del sistema nervioso en la que la mielina se daña o se pierde, o en la que se altera el crecimiento o el desarrollo de la vaina de mielina. La desmielinización inhibe la conducción de señales en los nervios afectados, causando alteraciones en la sensación, el movimiento, la cognición u otras funciones para las que están implicados los nervios. Las enfermedades desmielinizantes tienen varias causas diferentes y pueden ser hereditarias o adquiridas. En algunos casos, una enfermedad desmielinizante está causada por un agente infeccioso, una respuesta autoinmunitaria, un agente tóxico o una lesión traumática. En otros casos, se desconoce la causa de la enfermedad desmielinizante ("idiopática") o se desarrolla a partir de una combinación de factores.

**Síndrome de Devic:** Trastorno inflamatorio autoinmunitario en el que el sistema inmunitario de una persona ataca los nervios ópticos y la médula espinal, lo que da como resultado la inflamación del nervio óptico (*neuritis óptica*) y de la médula espinal (*mielitis*). Las lesiones de la médula espinal provocan diversos grados de debilidad o parálisis en las piernas o brazos, pérdida de la sensibilidad y/o disfunción de la vejiga y el intestino. Aunque la inflamación también puede afectar al cerebro, las lesiones son diferentes de las observadas en la EM. La enfermedad de Devic es similar a la EM en que el sistema inmunitario del cuerpo ataca la mielina que rodea las células nerviosas. A diferencia de la EM convencional, no se cree que los ataques estén mediados por los linfocitos T del sistema inmunitario sino por anticuerpos llamados NMO-IgG. Estos anticuerpos se dirigen a una proteína llamada acuaporina 4 en las membranas celulares de los astrocitos que actúa como un canal para el transporte de agua a través de la membrana celular. El síndrome de Devic también se conoce como **enfermedad de Devic o neuromielitis óptica (NMO)**.

**Esclerosis mielinoclástica difusa:** Una enfermedad neurodegenerativa poco frecuente que se presenta clínicamente como lesiones desmielinizantes pseudotumorales. Suele comenzar en la infancia, afectando a niños de entre 5 y 14 años; sin embargo, son posibles casos en adultos. Esta enfermedad se considera una de las formas límite de la EM y a veces se la conoce como enfermedad de Schilder.

**Encefalomielitis:** Inflamación del cerebro y médula espinal.

**Encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE):** Un modelo animal de EM (por ejemplo, véase Gold et al., *Brain* 129:1953-1971, 2006). Los animales con EAE muestran placas características de lesión tisular diseminadas por todo el sistema nervioso central. Las placas muestran infiltración de tejido nervioso por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, lo que causa la destrucción de las vainas de mielina que rodean los axones de las células nerviosas en el cerebro y la médula espinal. En algunos casos, se induce EAE por inmunización de animales susceptibles, tal como ratones, ratas, cobayas o primates no humanos, con mielina o varios componentes de mielina. Por ejemplo, se puede inducir EAE por inmunización con componentes de la vaina de mielina, tal como la proteína básica de mielina, la proteína proteolípida o la glicoproteína de mielina de oligodendrocitos (MOG). EAE

es un modelo útil y ampliamente aceptado para estudiar los mecanismos de lesión autoinmunitaria del tejido del SNC y para probar posibles terapias para la EM. EAE también incluye "EAE pasiva" que se induce de la misma manera en animales donantes, pero implica la transferencia de linfocitos T activados recogidos de los ganglios linfáticos del animal donante a animales receptores no tratados previamente.

5 **Síndrome de Guillain-Barré:** Una polineuropatía aguda, un trastorno que afecta el sistema nervioso periférico. La parálisis ascendente, debilidad que comienza en los pies y las manos y migra hacia el tronco, es el síntoma más típico, y algunos subtipos causan cambios en la sensación o el dolor, así como la disfunción del sistema nervioso autónomo. Puede causar complicaciones potencialmente mortales, en particular si los músculos respiratorios se ven afectados o si está implicado el sistema nervioso autónomo. Esta enfermedad generalmente se desencadena por una infección. **La polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP)** es el subtipo más común de esta enfermedad. Otros subtipos del síndrome de Guillain-Barré incluyen el síndrome de Miller Fischer, la neuropatía axonal motora aguda (Síndrome paralítico de China), la neuropatía axonal sensorial motora aguda, la neuropatía panautonómica aguda y la encefalitis del tronco encefálico de Bickerstaff.

15 **Hemorragia:** Sangrado o escape de sangre de un vaso.

**Hipoxia:** La falta de suministro de oxígeno a los tejidos del cuerpo por debajo del nivel normal.

20 **Enfermedad desmielinizante inflamatoria idiopática ( IIDD):** Un amplio espectro de trastornos del sistema nervioso central que generalmente se pueden diferenciar en función de los hallazgos clínicos, de imágenes, de laboratorio y patológicos. Las enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas a veces se conocen como formas límite de esclerosis múltiple. IIDD generalmente se refiere a una colección de enfermedades variantes de esclerosis múltiple, que incluyen, pero sin limitación, EM óptica-espinal, enfermedad de Devic, ADEM, leucoencefalitis hemorrágica aguda, esclerosis concéntrica de Baló, enfermedad de Schilder, esclerosis múltiple de Marburg, esclerosis múltiple tumefacta y esclerosis solitaria.

25 **Enfermedad de Refsum infantil:** Trastorno de la biogénesis de peroxisomas asociado a deficiencias en el catabolismo de ácidos grasos de cadena muy larga y ácidos grasos de cadena ramificada (como el ácido fitánico) y la biosíntesis de plasmalógenos. La enfermedad de Refsum infantil es un trastorno congénito autosómico recesivo raro y uno de los tres trastornos de biogénesis de peroxisomas que pertenecen al espectro de Zellweger de trastornos de la biogénesis de peroxisomas.

30 **Lesión:** Se refiere a cualquier tipo de daño físico a las células, tejidos o al cuerpo. En algunos casos, la lesión del sistema nervioso (p. ej., SNC o SNP) da como resultado la desmielinización y/o una enfermedad desmielinizante.

**Isquemia:** Un fenómeno vascular en el que una disminución en el suministro de sangre a un órgano, tejido o parte del cuerpo es causada, por ejemplo, por la constricción u obstrucción de uno o más vasos sanguíneos. La isquemia a veces da como resultado la vasoconstricción, trombosis o embolia. La isquemia puede conducir a una lesión isquémica directa, daño tisular debido a la muerte celular causada por un suministro reducido de oxígeno. En algunos casos, la isquemia puede conducir a la desmielinización.

35 **Enfermedad de Krabbe:** Un trastorno degenerativo raro, a menudo fatal, que afecta a la vaina de mielina del sistema nervioso. Es una forma de esfingolipidosis, ya que implica un metabolismo disfuncional de los esfingolípidos. Esta afección se hereda en un patrón autosómico recesivo. La enfermedad de Krabbe también se conoce como leucodistrofia de células globoides o lipidosis de galactosilceramida.

40 **Neuropatía óptica hereditaria de Leber:** Una degeneración heredada mitocondrialmente (transmitida de madre a hijo) de las células ganglionares de la retina (RGC) y sus axones que conduce a una pérdida aguda o subaguda de la visión central; esta afecta predominantemente a varones adultos jóvenes.

**Leucodistrofia:** Se refiere a un grupo de enfermedades que afectan el crecimiento o desarrollo de la vaina de mielina.

45 **Leucoencefalopatía:** Cualquiera de un grupo de enfermedades que afectan la sustancia blanca del cerebro; puede referirse específicamente a varias enfermedades que incluyen, por ejemplo, "**leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente**" y "**leucoencefalopatía tóxica**". Las leucoencefalopatías son enfermedades tipo leucodistrofia.

50 **Esclerosis múltiple de Marburg:** Una afección en la cual el sistema nervioso central tiene múltiples lesiones desmielinizantes con características atípicas para las de la esclerosis múltiple convencional. Esta enfermedad es una forma límite de esclerosis múltiple y también se conoce como esclerosis múltiple tumefacta o esclerosis múltiple fulminante. Se llama tumefacta porque las lesiones son "tipo tumor" y simulan tumores clínicamente, radiológicamente y algunas veces patológicamente.

55 **Enfermedad de Marchiafava-Bignami:** Una enfermedad neurológica progresiva caracterizada por la desmielinización y necrosis del cuerpo caloso y posterior atrofia. Se asocia clásicamente con alcohólicos crónicos.

**Leucodistrofia metacromática (MLD):** Una enfermedad de almacenamiento lisosómico que se incluye comúnmente en la familia de las leucodistrofias, así como en las esfingolipidosis, ya que afecta el metabolismo de los esfingolípidos. La MLD está causada directamente por una deficiencia de la enzima arilsulfatasa A.

60 **Neuropatía motora multifocal (MMN):** Una afección que empeora progresivamente donde los músculos de las extremidades se debilitan gradualmente. Este trastorno, un síndrome de neuropatía motora, a veces se confunde con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) debido a la similitud en el cuadro clínico, especialmente si hay fasciculaciones musculares. La MMN suele ser asimétrica y se cree que es autoinmunitaria.

65 **Esclerosis múltiple (EM):** Una enfermedad del SNC lentamente progresiva que se caracteriza por parches diseminados de desmielinización en el cerebro y la médula espinal, que dan como resultado síntomas y signos neurológicos múltiples y variados, generalmente con remisiones y exacerbación. Se desconoce la causa de la EM pero se sospecha una anomalía inmunitaria. Una mayor incidencia familiar sugiere susceptibilidad genética, y las mujeres se ven algo más afectadas que los hombres. Los síntomas de la EM incluyen debilidad, falta de

coordinación, parestesias, trastornos del habla y trastornos visuales, más comúnmente visión doble. Los signos y síntomas más específicos dependen de la ubicación de las lesiones y de la gravedad y la destructividad de los procesos inflamatorios y escleróticos. La esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) es un curso clínico de EM que se caracteriza por ataques agudos claramente definidos con recuperación total o parcial y sin progresión de la enfermedad entre los ataques. La esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) es un curso clínico de EM que inicialmente es recurrente-remitente, y después se vuelve progresivo a una velocidad variable, posiblemente con una recaída ocasional y una remisión menor. La esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) se presenta inicialmente en forma progresiva. Un síndrome clínicamente aislado es el primer episodio neurológico, que está causado por inflamación/desmielinización en uno o más sitios del SNC. La esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR) es una forma rara de EM (~ 5 %) caracterizada por un estado de enfermedad que empeora constantemente desde el inicio, con recaídas agudas, pero sin remisiones.

**Mielina:** Una sustancia lipídica que forma una vaina (conocida como vaina de mielina) alrededor de los axones de ciertas fibras nerviosas. La mielina es un aislante eléctrico que sirve para acelerar la conducción de los impulsos nerviosos en las fibras nerviosas. **"Mielinación"** (también "mielinización") se refiere al desarrollo o la formación de una vaina de mielina alrededor de una fibra nerviosa. De forma similar, **"remielinación"** (también, "remielinización") se refiere a la reparación o reformación de la vaina de mielina, tal como después de una lesión, exposición a un agente tóxico o una respuesta inflamatoria, o durante el curso de una enfermedad desmielinizante.

**Enfermedad neurodegenerativa:** Se refiere a cualquier tipo de enfermedad que se caracteriza por el deterioro progresivo del sistema nervioso.

**Neuropatía:** Una alteración funcional o cambio patológico en el sistema nervioso periférico. **La neuropatía axonal** se refiere a un trastorno que interrumpe el funcionamiento normal de los axones.

**Polineuropatía desmielinizante paraproteínica:** Un tipo de neuropatía periférica caracterizada por autoanticuerpos dirigidos contra las glicoproteínas asociadas a la mielina (MAG). Los anticuerpos anti-MAG inhiben la producción de mielina, conduciendo, de este modo, a la neuropatía.

**Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (PMD):** Un raro trastorno del sistema nervioso central en el que la coordinación, las habilidades motoras y la función intelectual se retrasan en grados variables. La enfermedad forma parte de un grupo de trastornos genéticos conocidos colectivamente como leucodistrofias.

**Atrofia muscular peroneal (PMA):** Un grupo genéticamente y clínicamente heterogéneo de trastornos hereditarios del sistema nervioso periférico caracterizados por la pérdida progresiva de tejido muscular y sensación táctil en varias partes del cuerpo. Esta enfermedad también se conoce como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), neuropatía de Charcot-Marie-Tooth y neuropatía hereditaria motora y sensorial (HMSN).

**Composición farmacéutica:** Una composición que contiene sobetirome, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formulada con un excipiente farmacéuticamente aceptable, y producida o vendida con la aprobación de una agencia reguladora gubernamental como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento de la enfermedad en un mamífero. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular, por ejemplo, para la administración oral en forma de dosificación unitaria (p. ej., un comprimido, una cápsula, una pastilla, cápsula en gel o jarabe); para administración tópica (p. ej., en forma de una crema, gel, loción o pomada); para administración intravenosa (por ejemplo, tal como una solución estéril libre de émbolos particulados y en un sistema disolvente adecuado para uso intravenoso); o en cualquier otra formulación descrita en el presente documento.

**Sal farmacéuticamente aceptable:** Una sal de sobetirome que es, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuada para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y es acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables se describen en: Berge *et al.*, *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 y en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos descritos en el presente documento o por separado haciendo reaccionar el grupo de ácido carboxílico libre con una base adecuada. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como los cationes de amonio no tóxico, amonio primario, amonio secundario, amonio terciario o amonio cuaternario, incluyendo, pero sin limitación, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, etilamonio y similares.

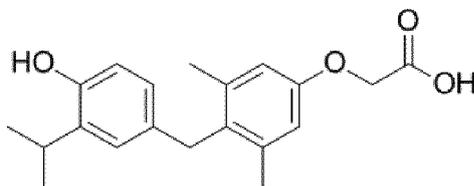
**Excipiente farmacéuticamente aceptable (transportador farmacéuticamente aceptable):** Cualquier ingrediente que no sea sobetirome, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un vehículo capaz de suspender o disolver el compuesto activo) y que tenga las propiedades de no ser tóxico ni inflamatorio en un paciente. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, auxiliares de compresión, disgregantes, colorantes (colores), emolientes, emulsionantes, cargas (diluyentes), formadores de películas o recubrimientos, aromas, fragancias, sustancias de deslizamiento (potenciadores de flujo), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, absorbentes, agentes de suspensión o dispersantes, edulcorantes o aguas de hidratación. Los excipientes a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de calcio, fosfato cálcico (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propilparabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa sódica, citrato de sodio, glicolato sódico de almidón, sorbitol, almidón (maíz), ácido esteárico, ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C y xilitol.

Los excipientes o transportadores farmacéuticamente aceptables útiles para cada modo específico de administración se describen en el presente documento a continuación.

**"Prevención, tratamiento o mejora de una enfermedad": "Prevención"** se refiere a un tratamiento profiláctico o tratamiento que previene uno o más síntomas o afecciones de una enfermedad, trastorno o afecciones descritas en el presente documento. El tratamiento preventivo que incluye la administración de sobetirome, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, puede ser agudo, a corto plazo o crónico. Las dosis administradas pueden variar durante el curso del tratamiento preventivo. **"Tratamiento"** se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, por ejemplo, resultados clínicos. Los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir, pero sin limitación, el alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones; disminución de la extensión de la enfermedad o de la afección; estado estabilizado (*es decir*, sin empeoramiento) de la enfermedad, trastorno o afección; prevenir la propagación de la enfermedad o de la afección; retrasar o ralentizar el progreso de la enfermedad o de la afección; mejorar o paliar la enfermedad o la afección; y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. **"Mejorar (paliar)"** una enfermedad o una afección significa que la extensión y/o las manifestaciones clínicas indeseables de la enfermedad, trastorno o afección se reducen y/o el curso temporal de la progresión se ralentiza o alarga, en comparación con la extensión o el curso temporal en ausencia de tratamiento.

**Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML):** Una enfermedad vírica rara y generalmente mortal que se caracteriza por daño o inflamación progresivos de la sustancia blanca del cerebro en múltiples ubicaciones. La PML se produce casi exclusivamente en personas con inmunodeficiencia severa. La causa de la PML es un tipo de poliomavirus llamado virus JC. El virus está muy extendido, con el 86 % de la población general que presente anticuerpos, pero generalmente permanece latente, causando la enfermedad únicamente cuando el sistema inmunitario se ha debilitado severamente. La PML es una enfermedad desmielinizante, en la cual la vaina de mielina que cubre los axones de las células nerviosas se destruye gradualmente, afectando a la transmisión de los impulsos nerviosos. La enfermedad se puede producir en sujetos (p. ej., seres humanos) con inmunodeficiencia grave, tal como pacientes trasplantados con medicamentos inmunosupresores o aquellos que reciben ciertos tipos de medicamentos. Por ejemplo, la PML se ha asociado a la administración de rituximab (uso extraoficial en el tratamiento de la esclerosis múltiple). Este afecta a la materia blanca, que está compuesta principalmente por axones de las partes más externas del cerebro (corteza). Los síntomas incluyen debilidad o parálisis, pérdida de la visión, alteración del habla y deterioro cognitivo.

**Sobetirome:** Un derivado sintético de diarilmetano que se investigó clínicamente como un posible agente terapéutico para la hipercolesterolemia (véase la patente de Estados Unidos N.º 5.883.294). Otros nombres para sobetirome que se encuentran en la literatura y las presentaciones regulatorias incluyen QRX-431 y GC-I.



**Sujeto:** Un animal (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano). Un sujeto a tratar de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento puede ser aquel que ha sido diagnosticado con una enfermedad neurodegenerativa que implica desmielinización, mielinización insuficiente o el subdesarrollo de una vaina de mielina, por ejemplo, un sujeto diagnosticado con esclerosis múltiple o parálisis cerebral, o uno en riesgo de desarrollar la afección. El diagnóstico puede realizarse por cualquier método o técnica conocida en la técnica. Un experto en la materia entenderá que un sujeto a tratar de acuerdo con la presente divulgación puede haber sido sometido a pruebas convencionales o haber sido identificado, sin examen, como alguien en riesgo debido a la presencia de uno o más factores de riesgo asociados a la enfermedad o a la afección.

**Cantidad terapéuticamente eficaz:** Una cantidad de sobetirome, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para conseguir un efecto deseado en un sujeto o en una célula, que se está tratando con sobetirome. La cantidad eficaz de sobetirome depende de varios factores, incluyendo, pero sin limitación, el sujeto o las células a tratar, y la forma de administración de la composición terapéutica. En algunas realizaciones, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de sobetirome, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es la cantidad suficiente para promover la mielinización en un sujeto. En otras realizaciones, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de sobetirome, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es la cantidad suficiente para inhibir la desmielinización en un sujeto.

**Mielitis transversa:** Un trastorno neurológico causado por un proceso inflamatorio de la materia gris y blanca de la médula espinal, que conduce a la desmielinización axonal. La desmielinización surge de forma idiopática después de infecciones o vacunación, o debido a la esclerosis múltiple. Los síntomas incluyen debilidad y entumecimiento de las extremidades, así como deficiencias motoras, sensoriales y de esfínteres. Se puede producir dolor de espalda severo en algunos pacientes al inicio de la enfermedad.

**Paraparesis espástica tropical (PET):** Una infección de la médula espinal por el virus linfotrópico T humano que da como resultado paraparesia, debilidad de las piernas. La PET también se conoce como mielopatía asociada al HTLV o mielopatía crónica progresiva. Como su nombre indica, esta enfermedad es más común en las regiones tropicales, incluido el Caribe y África.

**Enfermedad de Van der Knaap:** Una forma de enfermedad desmielinizante del SNC hereditaria. Esta enfermedad es un tipo de leucodistrofia y también se conoce como leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales (MLC).

**Adrenoleucodistrofia ligada a X, ALD, o ALD ligada a X):** Un trastorno metabólico hereditario poco frecuente que conduce a daño cerebral progresivo, deterioro mental, fallo de las glándulas suprarrenales, espasmos musculares, ceguera y eventualmente la muerte. La ALD es una enfermedad de un grupo de trastornos hereditarios llamados leucodistrofias. La adrenoleucodistrofia daña progresivamente la mielina. Los pacientes masculinos con ALD ligada a X se pueden dividir en 7 fenotipos: cerebral infantil (disminución neurodegenerativa progresiva que conduce a un estado vegetativo), del adolescente (similar a la forma cerebral infantil pero con una progresión más lenta), adrenomielineuropatía (neuropatía progresiva, paraparesia, puede progresar a afectación cerebral), cerebral de la edad adulta (demencia, progresión similar a la forma cerebral infantil), olivo-ponto-cerebelosa (afectación cerebral y del tronco encefálico), enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal), asintomática (sin presentación clínica, insuficiencia suprarrenal subclínica o fenotipo AMN). Los pacientes femeninos con ALD ligada a X se pueden dividir en 5 fenotipos: asintomática (sin afectación neurológica o suprarrenal), mielopatía leve, mielopatía moderada a grave (similar al fenotipo AMN masculino), cerebral (demencia y disminución progresivas) y suprarrenal (insuficiencia suprarrenal primaria). Los pacientes con ALD ligada a X pueden progresar de un fenotipo a otro a lo largo de su vida. La ALD también se conoce como **enfermedad de Addison-Schilder** o **enfermedad de Siemerling-Creutzfeldt**.

**Síndrome de Zellweger:** Un trastorno congénito raro, caracterizado por la reducción o ausencia de peroxisomas funcionales en las células de un individuo. Esta enfermedad se clasifica como leucodistrofia y es uno de los tres trastornos de biogénesis de peroxisomas que pertenecen al espectro de Zellweger de los trastornos de biogénesis de peroxisomas.

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente divulgación. Los términos en singular "un", "una", y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. "Que comprende A o B" significa que incluye A, o B, o A y B. Se entiende además que todos los tamaños de bases o los tamaños de aminoácidos, y todos los valores de pesos moleculares o masas moleculares, proporcionados para los ácidos nucleicos o polipéptidos son aproximados, y se proporcionan para la descripción. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento pueden usarse en la práctica o ensayo de la presente divulgación, se describen a continuación los métodos y materiales adecuados. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, que incluye las explicaciones de los términos. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

### III. Resumen de Varias Realizaciones

Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona un tratamiento viable para prevenir y revertir la desmielinización y/o promover la mielinización en enfermedades o afecciones asociadas a la desmielinización, mielinización insuficiente o el subdesarrollo de la vaina de mielina.

La presente divulgación presenta un método para tratar a un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar adrenoleucodistrofia ligada a X administrando al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente divulgación también presenta un método para inhibir la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en una célula en un paciente que tiene o está en riesgo de desarrollar adrenoleucodistrofia ligada a X, al poner en contacto la neurona con sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el fenotipo de la adrenoleucodistrofia ligada a X es cerebral infantil, del adolescente, adrenomielineuropatía, cerebral de la edad adulta, olivo-ponto-cerebelosa, enfermedad de Addison o asintomática. En otras realizaciones, el fenotipo de la adrenoleucodistrofia ligada a X es asintomático, mielopatía leve, mielopatía moderada a grave (p. ej., adrenomielineuropatía), cerebral y suprarrenal. En determinadas realizaciones, el fenotipo de la adrenoleucodistrofia ligada a X es cerebral. En otras realizaciones, el fenotipo de la adrenoleucodistrofia ligada a X es la mielopatía (p. ej., mielopatía moderada a grave). En determinadas realizaciones diferentes, el fenotipo de la adrenoleucodistrofia ligada a X es asintomático. En otras realizaciones más, el fenotipo de la adrenoleucodistrofia ligada a X es la enfermedad de Addison. En determinadas realizaciones, el fenotipo de la adrenoleucodistrofia ligada a X es olivo-ponto-cerebelosa.

La presente divulgación presenta un método para tratar a un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o una afección asociada a la desmielinización, mielinización insuficiente o subdesarrollo de la vaina de mielina. El método implica la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de sobetirome, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación presenta un método para inhibir la desmielinización de una neurona en un paciente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o una afección asociada a la desmielinización, mielinización insuficiente o subdesarrollo de la vaina de mielina, al poner en contacto la neurona con sobetirome o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La presente divulgación también presenta un método para promover la mielinización de una neurona en un paciente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o una afección asociada a la desmielinización, mielinización insuficiente o subdesarrollo de la vaina de mielina, al poner en contacto la neurona con sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La enfermedad o la afección a tratar puede ser cualquier enfermedad o afección asociada a la desmielinización, mielinización insuficiente o subdesarrollo de la vaina de mielina. En algunas realizaciones, la enfermedad o la afección es esclerosis múltiple, una leucodistrofia, una leucoencefalopatía, una enfermedad desmielinizante inflamatoria idiopática, o enfermedad de Alzheimer. En algunos ejemplos en los que la enfermedad o la afección es esclerosis múltiple, la esclerosis múltiple es esclerosis múltiple recurrente remitente, esclerosis múltiple primaria progresiva, esclerosis múltiple secundaria progresiva o esclerosis múltiple progresiva recurrente.

15 En algunas realizaciones, la enfermedad o la afección es mielolisis central pontina, encefalomiелitis diseminada aguda, esclerosis concéntrica de Baló, esclerosis múltiple de Marburg, esclerosis múltiple tumefacta, esclerosis mielinoclástica difusa, leucoencefalitis hemorrágica aguda, neuromielitis óptica, una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía óptica hereditaria de Leber, neuropatía motora multifocal, polineuropatía desmielinizante paraproteínica, paraparesis espástica tropical, un síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Refsum infantil, enfermedad de Refsum del adulto 1, enfermedad de Refsum del adulto 2, Síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia ligada a X (X-ALD), leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Pelizaeus- Merzbacher, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, enfermedad de Binswanger, atrofia muscular peroneal, xantomatosis cerebrotendinosa, leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, leucoencefalopatía tóxica, enfermedad de van der Knaap, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad de Marchiafava-Bignami o miелitis transversa.

En algunos ejemplos, el síndrome de Guillain-Barré es una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda.

30 En algunos ejemplos, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica es neuropatía sensorial y motora desmielinizante multifocal adquirida. En algunos ejemplos, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica es inducida por la infección por VIH.

En algunas realizaciones, la enfermedad o la afección es una neuropatía axonal crónica.

35 En algunas realizaciones, la enfermedad o la afección es el resultado de una hemorragia intraventricular, hipoxia neonatal o insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda.

En algunas realizaciones, la enfermedad o la afección es parálisis cerebral.

40 En una realización, la enfermedad o la afección no es X-ALD. En otra realización, la enfermedad o trastorno no es esclerosis múltiple. En otra realización, la enfermedad o la afección no es parálisis cerebral. En otra realización, la enfermedad o la afección no es una leucodistrofia.

45 En algunas realizaciones del método divulgado, la administración de sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo previene o mitiga al menos un síntoma de la enfermedad o de la afección. En algunos ejemplos, el síntoma es la falta de control del esfínteres, disfunción eréctil, paraparesia, ataxia, insuficiencia adrenocortical, neuropatía progresiva, parestesia, disartria, disfagia, clonus, o cualquier combinación de los mismos.

50 En algunas realizaciones, la administración de sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo previene o mitiga el daño a la mielina del sistema nervioso central, mielina del sistema nervioso periférico, la corteza suprarrenal, las células de Leydig testiculares o cualquier combinación de los mismos.

55 En determinadas realizaciones, sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral, parenteral o tópica. En realizaciones particulares, sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral. En determinadas realizaciones, sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía enteral. En algunas realizaciones, sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía bucal, por vía sublingual, por vía sublabial o por inhalación. En otras realizaciones, sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía sublingual. En otras realizaciones más, sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía parenteral. En realizaciones particulares, sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía intraarterial, por vía intravenosa, por vía intraventricular, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intraespinal, por vía intraorbital, por vía intracraneal o por vía intratecal.

65 En algunas realizaciones, el sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 500 µg. En algunos ejemplos, el sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis de aproximadamente 10 µg a aproximadamente

100 µg.

En algunas realizaciones, el sobetirome o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra diariamente.

- 5 En realizaciones particulares, el compuesto se administra al sujeto una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cada dos días, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, una vez cada quince días, una vez al mes o una vez cada dos meses. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra al sujeto una vez al día. En otras realizaciones, la cantidad eficaz es más de 30 µg (por ejemplo, más de 50 µg, tal como más de 100 µg). En algunas realizaciones, la cantidad eficaz es más de 30 µg (por ejemplo, más de 50 µg, tal como más de 100 µg) diariamente. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz es más de 30 µg (por ejemplo, más de 50 µg, tal como más de 100 µg) dos veces al día. En realizaciones particulares, la cantidad eficaz es más de 30 µg (por ejemplo, más de 50 µg, tal como más de 100 µg) una vez a la semana. En otras realizaciones, la cantidad eficaz es más de 30 µg (por ejemplo, más de 50 µg, tal como más de 100 µg) dos veces a la semana. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz es más de 30 µg (por ejemplo, más de 50 µg, tal como más de 100 µg) tres veces a la semana. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz es menos de 1 mg (por ejemplo, menos de 500 µg, tal como menos de 200 µg).

- 20 En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación implican administrar una forma de dosificación unitaria que contiene de 10 µg a 100 µg de sobetirome, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez, dos veces o tres veces al día. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación implican administrar una forma de dosificación unitaria que contiene de 10 µg a 75 µg de sobetirome, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez, dos veces o tres veces al día. En otras realizaciones, los métodos de la presente divulgación implican administrar una forma de dosificación unitaria que contiene de 30 µg a 75 µg de sobetirome, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez, dos veces o tres veces al día. En realizaciones particulares, los métodos de la presente divulgación implican administrar una forma de dosificación unitaria que contiene de 10 µg a 50 µg de sobetirome, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez, dos veces o tres veces al día. En otras realizaciones más, los métodos de la presente divulgación implican administrar una forma de dosificación unitaria que contiene de 30 µg a 50 µg de sobetirome, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez, dos veces o tres veces al día. En aún otras realizaciones, los métodos de la presente divulgación implican administrar una forma de dosificación unitaria que contiene de 50 µg a 75 µg de sobetirome, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez, dos veces o tres veces al día.

- 35 La presente divulgación también presenta un método para tratar a un paciente que tiene o está en riesgo de desarrollar esclerosis múltiple administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un ejemplo, se proporciona un método para tratar a un paciente que tiene o está en riesgo de desarrollar esclerosis múltiple, que comprende administrar al paciente 1 mg/(kg del peso de dicho paciente)/día de sobetirome, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 La administración de sobetirome y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se analiza adicionalmente en la sección a continuación.

#### IV. Administración de Sobetirome o Composiciones Farmacéuticas del Mismo

- 45 El sobetirome y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden administrarse de acuerdo con cualquier vía de administración adecuada para el tratamiento de una enfermedad o una afección asociada a la desmielinización, mielinización insuficiente o subdesarrollo de la vaina de mielina. Por ejemplo, las vías de administración convencionales incluyen vías de administración oral, parenteral o tópica. En particular, la vía de administración de sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser oral (p. ej., entérica, bucal, sublingual, sublabial o por inhalación). La vía parenteral de administración de sobetirome, o una composición farmacéutica del mismo, puede ser, por ejemplo, intraarterial, intravenosa, intraventricular, intramuscular, subcutánea, intraespinal, intraorbital o intracraneal. La vía tópica de administración puede ser, por ejemplo, cutánea, intranasal u oftálmica.

- 55 Las composiciones farmacéuticas que comprenden sobetirome se han descrito en la técnica (véase, por ejemplo, U.S. N.º 5.883.294).

- El sobetirome y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo que deben administrarse por vía oral pueden formularse como líquidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, o como comprimidos, cápsulas o pastillas.

- 60 Una composición líquida generalmente incluirá una suspensión o solución de sobetirome o sal farmacéuticamente aceptable en un transportador líquido adecuado, por ejemplo, etanol, glicerina, sorbitol, disolvente no acuoso tal como polietilenglicol, aceites o agua, con un agente de suspensión, conservante, tensioactivo, agente humectante, agentes aromatizantes o colorantes. Como alternativa, se puede preparar una formulación líquida a partir de un polvo reconstituible.

- 65 En algunos casos, un polvo que contiene compuesto activo, agente de suspensión, sacarosa y un edulcorante se pueden reconstituir con agua para formar una suspensión; y se puede preparar un jarabe a partir de un polvo que

contiene el principio activo, sacarosa y un edulcorante.

5 Se puede preparar una composición en forma de comprimido usando cualquier transportador farmacéutico adecuado utilizado habitualmente para preparar composiciones sólidas. Ejemplos de tales transportadores incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina y aglutinantes, por ejemplo polivinilpirrolidona. EL comprimido también se puede proporcionar con un recubrimiento de película de color, o color incluido como parte de los transportadores. Además, el compuesto activo puede formularse en una forma de dosificación de liberación controlada como un comprimido que comprende una matriz hidrófila o hidrófoba.

10 Se puede preparar una composición en forma de cápsula utilizando procedimientos de encapsulación utilizados habitualmente, por ejemplo mediante la incorporación de compuesto activo y excipientes en una cápsula de gelatina dura. Como alternativa, puede prepararse una matriz semisólida de compuesto activo y polietilenglicol de alto peso molecular y rellenarse en una cápsula de gelatina dura; o una solución de compuesto activo en polietilenglicol o una suspensión en aceite comestible, por ejemplo puede prepararse parafina líquida o aceite de coco fraccionado y rellenarlo en una cápsula de gelatina blanda. El sobetirome y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para administrarse por vía parenteral pueden formularse, por ejemplo, para administración intramuscular o intravenosa.

20 En algunos casos, una composición para administración intramuscular contiene una suspensión o solución de principio activo en un aceite, por ejemplo aceite de arachis o aceite de sésamo. Una composición para administración intravenosa puede incluir una solución acuosa isotónica estéril que contiene, por ejemplo, el principio activo, dextrosa, cloruro de sodio, un codisolvente, por ejemplo, polietilenglicol y, opcionalmente, un agente quelante, por ejemplo ácido etilendiaminotetraacético y un antioxidante, por ejemplo, metabisulfito sódico. Como alternativa, la solución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

25 El sobetirome y las sales farmacéuticamente aceptables para administración rectal se pueden formular como supositorios. Una formulación típica de supositorios generalmente incluirá un principio activo con un agente aglutinante y/o lubricante tal como una gelatina o manteca de cacao u otra cera o grasa vegetal o sintética de bajo punto de fusión.

30 El sobetirome y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para administrarse por vía tópica pueden formularse como composiciones transdérmicas. Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, un soporte, un depósito de compuesto activo, una membrana de control, un revestimiento y adhesivo de contacto.

35 Se pueden encontrar ejemplos de formulaciones para la administración bucal, sublingual y/o sublabial en la publicación preconcedida de EE.UU. n.º 2012/0058962, publicación preconcedida de EE.UU. n.º 2013/0225626, publicación preconcedida de EE.UU. n.º 2009/0117054 y en la patente de Estados Unidos N.º 8.252.329.

40 Para la administración bucal, sublingual o sublabial, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, etc. formuladas de una manera convencional, como se describe para las formas de dosificación oral. En algunas realizaciones, la formulación para administración bucal, sublingual o sublabial incluye uno o más agentes de enmascaramiento del sabor, potenciadores, agentes complejantes y otros excipientes y transportadores farmacéuticamente aceptables descritos anteriormente. Los agentes de enmascaramiento del sabor incluyen, por ejemplo, bloqueadores de los receptores del sabor, compuestos que enmascaran el sabor a tiza, arenilla, la sequedad y/o las propiedades astringentes del sabor de un compuesto activo, compuestos que reducen la captura de la garganta así como compuestos que agregan un sabor. Un bloqueador del receptor del sabor utilizado en la formulación de la presente divulgación puede incluir Kyron T- 134, un extracto de glicoproteína llamado miraculina del fruto de la planta *synsepalum dulcificum*, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, arginina, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bloqueadores de gustducina y mezclas de los mismos. Los compuestos que enmascaran el sabor a tiza, arenilla, la sequedad y/o las propiedades astringentes de un compuesto activo incluyen aquellos de tipo graso natural o sintético u otro saborizante tal como el cacao, chocolate (p. ej., chocolate de menta), manteca de cacao, fracciones de leche, mantequilla de vainillina grasa, huevo o clara de huevo, aceite de menta, aceite de gaulteria, aceite de menta verde y aceites similares. Los compuestos que reducen la captación en la garganta incluyen combinaciones de ácidos de alta y baja solubilidad. Por ejemplo, los ácidos de alta solubilidad adecuados para su uso en este caso incluyen aminoácidos (por ejemplo, alanina, arginina, etc.), ácidos glutárico, ascórbico, málico, oxálico, tartárico, malónico, acético, cítrico y mezclas de los mismos. Los ácidos de baja solubilidad adecuados para su uso incluyen ácidos oleico, esteárico y aspártico más ciertos aminoácidos como el ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, serina, triptófano, tirosina, valina y ácido fumárico. Las cantidades reales utilizadas variarán dependiendo de la cantidad de captura o quemadura de garganta exhibida por el activo utilizado, pero generalmente estarán en el intervalo de 1 a 40 %. Los agentes aromatizantes incluyen edulcorantes y aromas. Ejemplos de edulcorantes y aromas adecuados incluyen manitol, sorbitol, maltitol, lactitol, isomaltitol, eritritol, xilitol, sacarosa, glicirricinato de amonio, aroma de mango, aroma de cereza negra, citrato de sodio, dióxido de silicio coloidal, sucralosa; gluconato de cinc; etilmaltitol; glicina; acesulfamo-K; aspartamo; sacarina; acesulfamo K, neoesperidina DC, taumatina, esteviósido, fructosa; xilitol; miel; extractos de miel; jarabe de maíz, jarabe dorado, misri, raíz de regaliz secada por aspersión; glicerricina; dextrosa; gluconato de sodio; polvo de stevia; glucono delta-lactona; etil vainilina; vainilina; edulcorantes o jarabes o sales de los mismos normales y de alta potencia y mezclas de los mismos. Otros ejemplos de agentes aromatizantes apropiados incluyen extracto de café, menta; extractos de lamiacea; extractos de cítricos; aceite de almendras; aceite de babasú; aceite de borraja; aceite de semilla de grosella negra; aceite de canola;

aceite de ricino; aceite de coco; aceite de maíz; aceite de semilla de algodón; aceite de onagra; aceite de semilla de uva; aceite de cacahuete; aceite de semilla de mostaza; aceite de oliva; aceite de palma; aceite de semilla de palma; aceite de cacahuete; aceite de semilla de uva; aceite de girasol; aceite de sésamo; aceite de hígado de tiburón; aceite de soja; aceite de ricino hidrogenado; aceite de coco hidrogenado; aceite de palma hidrogenado; aceite de soja hidrogenado; aceite vegetal hidrogenado; aceite de semillas de algodón hidrogenado y aceite de ricino; aceite de soja parcialmente hidrogenado; aceite de soja; tricaproato de glicerilo; tricaprilato de glicerilo; tricaprato de glicerilo; triundecanoato de glicerilo; trilaurato de glicerilo; trioleato de glicerilo; trilinoleato de glicerilo; trilinolenato de glicerilo; tricaprilato/caprato de glicerilo; tricaprilato/caprato/laurato de glicerilo; tricaprilato/caprato/linoleato de glicerilo; tricaprilato/caprato/estearato de glicerilo; glicéridos poliglicolizados saturados; glicéridos linoleicos; glicéridos caprílicos/cápricos; triglicéridos modificados; triglicéridos fraccionados; safrol, ácido cítrico, d-limoneno, ácido málico y ácido o sales fosfóricos y/o mezclas de los mismos.

Los potenciadores son los agentes que aumentan la permeabilidad de la membrana y/o aumentan la solubilidad de un compuesto activo particular. Ambas cuestiones pueden ser fundamentales para las propiedades de la formulación. Un potenciador puede ser un quelante, un tensioactivo, un compuesto disruptor de membrana, un ácido graso u otro ácido; un no tensioactivo, tal como una urea cíclica insaturada. Un quelante puede ser, por ejemplo, EDTA, ácido cítrico, salicilato de sodio o un metoxisalicilato. Un tensioactivo puede ser, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, polioxietileno, POE-9-lauriléter, POE-20-cetiléter, cloruro de benzalconio, 23-lauriléterl, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, o un tensioactivo anfótero o catiónico. Un compuesto disruptor de membrana puede ser, por ejemplo, un alcohol en polvo (tal como mentol) o un compuesto utilizado como potenciador lipófilo. Los ácidos grasos y otros incluyen, por ejemplo, ácido oleico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido láurico/propilenglicol, metiloleato, isofosfatidilcolina y fosfatidilcolina. Otros potenciadores que pueden usarse en formulaciones bucales, sublinguales y sublabiales de la presente divulgación incluyen, por ejemplo, ácido lisalbínico, glicosaminoglucanos, aprotinina, azona, ciclodextrina, sulfato de dextrano, curcumina, mentol, polisorbato 80, sulfóxidos, varios alquil glucósidos, quitosano-4-tiobutilamida, quitosano-4-tiobutilamida/GSH, quitosano-cisteína, quitosano- (85 % de grado de N-desacetilación), ácido poliacrílico-homocisteína, policarbofil-cisteína, policarbofil-cisteína/GSH, quitosano-4-tioetilamida/GSH, ácido quitosano-4-tioglicólico, ácido hialurónico, clorhidrato de propanolol, sales biliares, glicocolato de sodio, desoxicolato de sodio, taurocolato de sodio, glicodesoxicolato de sodio y taurodesoxicolato de sodio.

Los materiales de tamponamiento se pueden usar para aumentar la solubilidad y mejorar la adsorción de los compuestos activos. Los ejemplos de materiales de tamponamiento adecuados o antiácidos adecuados para su uso en el presente documento comprenden cualquier antiácido relativamente soluble en agua aceptable para la Administración de Alimentos y Medicamentos, tales como carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio (o como polímero estabilizado con hidróxido-hexitol de aluminio, gel secado conjuntamente con hidróxido de aluminio-hidróxido de magnesio, gel secado conjuntamente con hidróxido de aluminio-trisilicato de magnesio, polvo de hidróxido de aluminio-sacarosa hidratado), fosfato de aluminio, hidroxil carbonato de aluminio, carbonato de dihidroxialuminio y sodio, glicinato de magnesio y aluminio, aminoacetato de dihidroxialuminio, ácido aminoacético de dihidroxialuminio, aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto, subnitrate de bismuto, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato activado de aluminato de magnesio hidratado, aluminato de magnesio, aluminosilicatos de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y trisilicato de magnesio y/o mezclas de los mismos. Los materiales de tamponamiento o antiácidos preferidos incluyen hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio y mezclas de los mismos, así como hidróxido de magnesio. Muchos de estos compuestos tienen la ventaja de ser también agentes de enmascaramiento del sabor particularmente útiles para abordar la captación en la garganta.

La selección de los otros excipientes, tales como potenciadores de la permeación, disgregantes, agentes de enmascaramiento, aglutinantes, aromas, edulcorantes y agentes de enmascaramiento del sabor, se corresponde específicamente con el activo según el perfil farmacocinético predeterminado y/o el resultado organoléptico.

Las formulaciones de fármacos líquidos adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización líquida y dispositivos de aerosol electrohidrodinámicos (EHD) generalmente incluirán sobetirone o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un transportador farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el transportador farmacéuticamente aceptable es un líquido, por ejemplo, alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, se puede agregar otro material para alterar las propiedades del aerosol de la solución o suspensión. De manera deseable, este material es líquido, por ejemplo, un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Los expertos en la materia conocen otros métodos para formular soluciones o suspensiones líquidas de fármacos adecuadas para su uso en dispositivos de aerosol (véase, p.ej., la patente de Estados Unidos N.º 5.112.598 y la patente de Estados Unidos N.º 5.556.611).

La dosis y la pauta de dosificación para la administración de sobetirone (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) pueden variar y están determinados en parte por la gravedad de la enfermedad y la edad, el peso y la salud general del paciente. En algunas realizaciones, la composición se administra diariamente. En otras realizaciones, la composición se administra más de una vez al día, tal como dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. En otras realizaciones más, la composición se administra menos de una vez al día, tal como en días alternos, cada tres días o una vez a la semana.

En algunas realizaciones, la dosis de sobetirome (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 500 µg (p. ej., dos veces al día, una vez al día, dos veces a la semana o una vez a la semana), tal como aproximadamente 5 µg a aproximadamente 250 µg (p.ej., dos veces al día, una vez al día, dos veces a la semana o una vez a la semana), aproximadamente 10 µg a aproximadamente 100 µg (p. ej., dos veces al día, una vez al día, dos veces a la semana o una vez a la semana), aproximadamente 25 µg a aproximadamente 75 µg (p. ej., dos veces al día, una vez al día, dos veces a la semana o una vez a la semana), o aproximadamente 50 µg a aproximadamente 100 µg (p.ej., dos veces al día, una vez al día, dos veces a la semana o una vez a la semana). En ejemplos particulares, la dosis de sobetirome (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) es de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 µg (p. ej., dos veces al día, una vez al día, dos veces a la semana o una vez a la semana).

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas características y/o realizaciones particulares.

## Ejemplos

### Ejemplo 1: Uso de sobetirome para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM)

Este ejemplo describe el hallazgo de que el tratamiento con sobetirome disminuyó la desmielinización en dos modelos animales diferentes de EM.

#### *La desmielinización crónica contribuye a la discapacidad y al deterioro progresivo en la EM*

En la EM, las células inflamatorias inducen la desmielinización multifocal y la degeneración axonal variable en el SNC, denominadas placas de EM. En consecuencia, las personas con EM desarrollan varios déficits neurológicos, que incluyen parálisis, deterioro de la marcha, disfunción cognitiva, pérdida de la sensibilidad y problemas de visión. Si bien la remielinización se produce espontáneamente como parte del proceso de reparación natural en la EM, es incompleta y tiende a volverse ineficaz a medida que la enfermedad progresa. El fracaso de la remielinización conduce a axones desmielinizados crónicamente que pierden su capacidad de conducir potenciales axónicos que normalmente dan como resultado la disfunción neurológica. De manera importante, la desmielinización crónica puede contribuir a la patogénesis de la degeneración axonal progresiva, que es una causa importante de discapacidad permanente.

#### *La remielinización se produce temprano en la EM pero falla a medida que la enfermedad progresa*

La remielinización espontánea se produce en la EM y puede ser bastante extensa. Más habitualmente, la remielinización se produce en los bordes de las placas desmielinizadas típicas y tiende a volverse menos fuerte con una mayor duración de la enfermedad. Por qué falla la remielinización es incierto. Las OPC están presentes cerca o en placas desmielinizadas, pero por razones inciertas no se diferencian en OL y forman mielina. Es posible que los axones desmielinizados no puedan señalar las OPC correctamente. Otra teoría es que la "cicatriz" astrocítica que se desarrolla en las placas crónicas de EM inhibe la migración y diferenciación de las OPC, posiblemente a través de la presencia de ácido hialurónico de alto peso molecular. También es posible que las microglías y macrófagos activados dentro y cerca de las placas de EM liberen factores solubles que inhiben la diferenciación de las OPC.

#### *Modelos animales para estudiar la remielinización*

Se utilizan varios modelos animales para evaluar la eficacia de las terapias para promover la remielinización, incluidos los modelos que usan una toxina (lisolecitina, bromuro de etidio o cuprizona) para inducir la desmielinización; EAE; y la encefalomiélitis murina de Theiler. Tanto en la EAE como en los modelos de Theiler, la desmielinización es inmunitaria. En este ejemplo, se utilizan un modelo de toxina (lisolecitina) y un modelo inmunomediado (EAE) para evaluar sobetirome.

#### *Sobetirome reduce la desmielinización en el modelo de desmielinización focal de la toxina lisolecitina*

Este estudio reveló que el sobetirome puede alterar la desmielinización en este modelo de desmielinización focal (FIG. 1). Se inyectó lisolecitina en el cuerpo calloso utilizando un equipo estereotáctico en las coordenadas x, y, z de +1,000, +1,050 y +2,000 mm desde el punto Bregma con una aguja biselada con el bisel orientado caudalmente. Para minimizar el trauma, se inyectaron 2 µl de lisolecitina al 2 % o 2 µl de PBS durante cuatro minutos usando un inyector de microbomba y la aguja biselada se mantuvo en su lugar durante cinco minutos antes de retirarla. Los cerebros se cosecharon 8 días después y se fijaron en paraformaldehído. Se seccionaron rebanadas flotantes de 30 µm con un vibratomo y se tiñeron con BlackGold® para detectar mielina. En ratones C57BL/6 inyectados con lisolecitina (pero no inyectados con PBS), se observó desmielinización en 6-8 secciones en serie en el cuerpo calloso (FIG. 1).

El experimento inicial buscó determinar cómo el hipotiroidismo, el hipertiroidismo inducido con altas dosis de T3 y la administración de sobetirome iniciada antes de la inyección de lisolecitina afectaron el grado de desmielinización 8 días después de la inyección de lisolecitina. Para inducir el hipotiroidismo, a los ratones se les administró metimazol al 0,1 % y perclorato de potasio al 0,2 % en el agua potable durante dos semanas antes de la inyección de lisolecitina; la administración oral de estos reactivos inhibe la producción de hormona tiroidea e induce hipotiroidismo. Se

administró tanto T3 (0,4 mg/kg/día) como sobetirome (1,0 mg/kg/día) diariamente por inyección i.p. comenzando 7 días antes y durante 8 días después de la inyección de lisolecitina. Los ratones de control eutiroideos y los ratones hipotiroideos recibieron diariamente inyecciones i.p. de vehículo durante 7 días antes y 8 días después de la inyección de lisolecitina. Ocho días después de la administración de lisolecitina (FIG. 1), los ratones que recibieron sobetirome y T3 tuvieron áreas de desmielinización mucho más pequeñas que aquellos que recibieron el vehículo. Los ratones hipotiroideos tenían áreas de desmielinización mucho más grandes que los ratones eutiroideos. Estos experimentos iniciales muestran que el estado de la tiroides afecta la desmielinización en el modelo con lisolecitina, que no se ha demostrado previamente, y que sobetirome disminuye la desmielinización en este modelo.

#### 10 *Sobetirome disminuye la desmielinización en EAE*

Este estudio se realizó para evaluar los efectos de sobetirome sobre EAE en ratones hembra C57BL/6 inmunizados con péptido MOG 35-55. Diecisiete días después de la inmunización, en el máximo de la enfermedad clínica, se aleatorizó a los ratones para recibir inyecciones diarias de sobetirome (1 mg/kg/día) o vehículo. Después de 11 días de tratamiento, los ratones se sacrificaron y se procesaron para la evaluación histológica. Las puntuaciones clínicas de EAE para los dos grupos no difirieron significativamente. Esto se debe a que el grado de inflamación dentro de las médulas espinales era similar entre los dos grupos (Tabla 1) y gran parte de la parálisis a corto plazo que se produce en la EAE es secundaria a los efectos de la inflamación en la función neuronal. Sin embargo, las columnas laterales del cordón lumbosacro tuvieron significativamente menos desmielinización en los ratones que recibieron sobetirome en comparación con aquellos que recibieron el vehículo ( $p < 0,01$ ; FIG. 2). Gran parte del efecto parece estar relacionado con la protección de los axones y la mielina del daño (FIG. 3). Por lo tanto, sobetirome tiene un efecto neuroprotector que disminuye el daño axonal y la desmielinización.

25 **Tabla 1. Tinción inmunofluorescente de secciones de la médula espinal lumbosacra teñidas para un marcador de macrófagos (CD11b) y un marcador de linfocitos T (CD4)**

ID	Grupo	n.º	% de tinción de CD11b	% de tinción de CD4
1339 y 1340	Sobetirome	8	5,76	1,24
1342	Vehículo	4	3,89	1,01

#### Resumen de datos del modelo animal

Sobetirome disminuyó la desmielinización en el modelo de desmielinización focal con lisolecitina. Este modelo se usa ampliamente para estudiar los mecanismos de reparación de mielina y para evaluar el potencial terapéutico de los fármacos y otras terapias para promover la remielinización en la esclerosis múltiple. Sobetirome también disminuyó la desmielinización y la lesión axonal en la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE), el modelo clásico de esclerosis múltiple. Estos estudios demuestran que Sobetirome es eficaz para promover la remielinización y sirve como neuroprotector en la esclerosis múltiple.

#### 35 **Ejemplo 2: Sobetirome en un modelo animal de hipoxia neonatal**

La hipoxia neonatal crónica es un modelo clínicamente relevante de lesión cerebral prematura causada por un intercambio insuficiente de gases por un desarrollo pulmonar deficiente. Este estado hipóxico es un contribuyente significativo a la lesión difusa de la sustancia blanca (DWM) por sus siglas en inglés), que es común en los bebés nacidos prematuramente. La hipoxia crónica puede producir anomalías en la mielinización. Se ha descrito previamente un modelo de hipoxia crónica en ratones (Scafidi *et al.*, *Nature* doi: 10.1038/nature12880 [Epub antes de imprimir], 25 de diciembre de 2013). Este modelo puede usarse para evaluar el efecto de sobetirome sobre la regeneración y remielinización de oligodendrocitos después de la hipoxia.

Los ratones se seleccionan aleatoriamente para someterse a crianza hipóxica o para servir como controles normóxicos. Los ratones hipóxicos se colocan en una cámara sellada manteniendo la concentración de O<sub>2</sub> al 10,5 % por desplazamiento con N<sub>2</sub> como se describe anteriormente (Raymond *et al.*, *J Neurosci* 31:17864-17871, 2011; Bi *et al.*, *J Neurosci* 31:9205-9221, 2011; Jablonska *et al.*, *J Neurosci* 32:14775-14793, 2012). La hipoxia se inicia en el día posterior al nacimiento (P)3 y continúa durante 8 días hasta P11. Este período de tiempo en el desarrollo de oligodendrocitos de la sustancia blanca en roedores reproduce los cambios que se producen en las semanas 23- 40 de gestación en el cerebro humano (Back *et al.*, *J Neurosci* 21:1302-1312, 2001). Los ratones de la misma edad y cepa sirven como controles normóxicos.

Los ratones hipóxicos y los ratones de control normóxico se aleatorizaron para recibir inyecciones diarias de sobetirome (1 mg/kg/día) o vehículo. En algunos ejemplos, la administración de sobetirome (o vehículo) se inicia en P11. En otros ejemplos, el tratamiento se inicia en P3 o en cualquier momento entre P3 y P11. Se pueden administrar múltiples dosis diarias de sobetirome (y vehículo). Siguiendo el curso de tratamiento deseado, se sacrifican ratones y se preparan y procesan secciones de cerebro para evaluar el grosor de mielina y la cantidad de células precursoras de oligodendrocitos en la sustancia blanca como se describe (Scafidi *et al.*, *Nature* doi: 10.1038/nature12880 [Epub antes de imprimir], 25 de Diciembre de 2013).

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de un sujeto, que tiene o está en riesgo de desarrollar adrenoleucodistrofia ligada a X, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 2. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar a un sujeto, que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o una afección asociadas a la desmielinización, mielinización insuficiente, o subdesarrollo de la vaina de mielina, o para inhibir la desmielinización de una neurona en un paciente sujeto, en donde el paciente tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o una afección asociadas a la desmielinización, a una mielinización insuficiente, o al subdesarrollo de la vaina de mielina, o para promover la mielinización de una neurona en un paciente sujeto, en donde el paciente tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o una afección asociadas a la desmielinización, mielinización insuficiente o subdesarrollo de la vaina de mielina, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicha enfermedad o dicha afección es esclerosis múltiple, una leucodistrofia, una leucoencefalopatía, una enfermedad desmielinizante inflamatoria idiopática, o una parálisis cerebral.
- 20 3. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la enfermedad o de la afección es esclerosis múltiple recurrente remitente, esclerosis múltiple primaria progresiva, esclerosis múltiple secundaria progresiva o esclerosis múltiple progresiva recurrente.
- 25 4. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la enfermedad o la afección es esclerosis concéntrica de Baló, esclerosis múltiple de Marburg, esclerosis múltiple tumefacta, esclerosis mielinoclástica difusa, adrenoleucodistrofia ligada a X (X-ALD), leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Canavan, enfermedad de Alexander, xantomatosis cerebrotendinosa, enfermedad de Binswanger, leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, leucoencefalopatía tóxica, enfermedad de van der Knaap o leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- 30 5. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la adrenoleucodistrofia ligada a X es adrenomieloneuropatía o es la enfermedad de Addison.
- 35 6. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fenotipo de la adrenoleucodistrofia ligada a X es cerebral infantil, del adolescente, adrenomieloneuropatía, cerebral de la edad adulta, olivo-ponto-cerebelosa, enfermedad de Addison o asintomática.
- 40 7. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, el fenotipo de la adrenoleucodistrofia ligada a X es asintomático, mielopatía leve, mielopatía moderada a grave, cerebral o suprarrenal.
- 45 8. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la enfermedad o de la afección es parálisis cerebral.
- 50 9. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde, en el método, la administración de sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo previene o mitiga al menos un síntoma de la enfermedad o de la afección, en donde el síntoma es la falta de control del esfínteres, disfunción eréctil, paraparesia, ataxia, insuficiencia adrenocortical, neuropatía progresiva, parestesia, disartria, disfagia, clonus, o cualquier combinación de los mismos.
- 55 10. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en el método, la administración de sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo previene o mitiga el daño a la mielina del sistema nervioso central, mielina del sistema nervioso periférico, la corteza suprarrenal, las células de Leydig testiculares o cualquier combinación de los mismos.
- 60 11. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde en el método, el sobetirome o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran por vía oral, por vía parenteral, o por vía tópica.
- 65 12. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde, en el método, el sobetirome o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran por vía enteral, por vía bucal, por vía sublingual, por vía sublabial o por inhalación, por vía intraarterial, por vía intravenosa, por vía intraventricular, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intraespinal, por vía intraorbital o por vía intracraneal.
13. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde, en el método, el sobetirome o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran oralmente.

14. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde, en el método, el sobetirome o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran diariamente a una dosis de aproximadamente 1  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{g}$ .
- 5 15. Sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento de un paciente que tiene o está en riesgo de desarrollar esclerosis múltiple, comprendiendo el método administrar al paciente 1 mg/kg/día de sobetirome o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

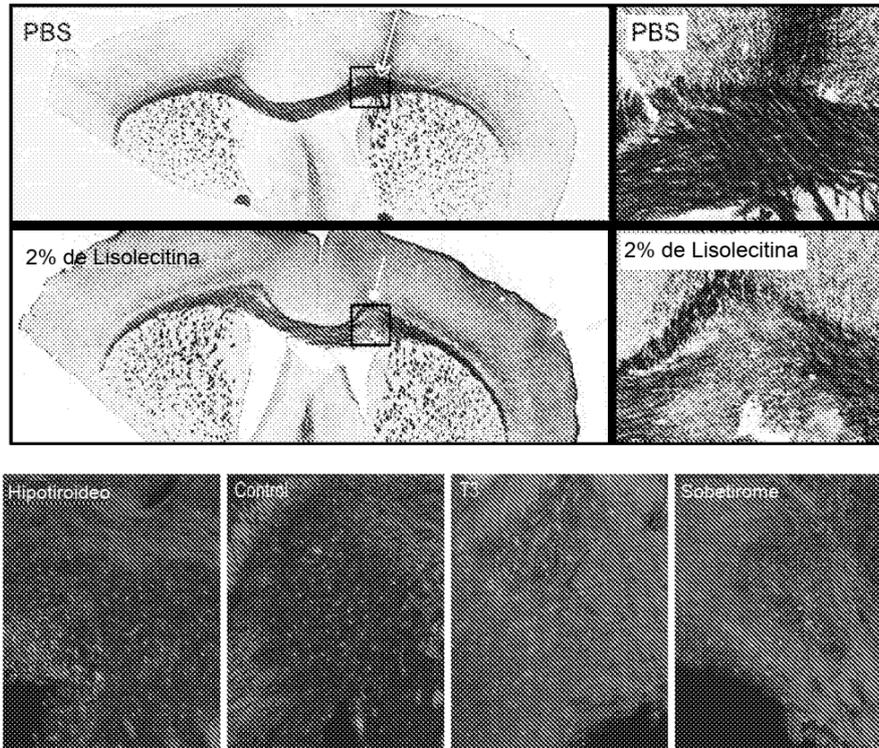


FIG. 1

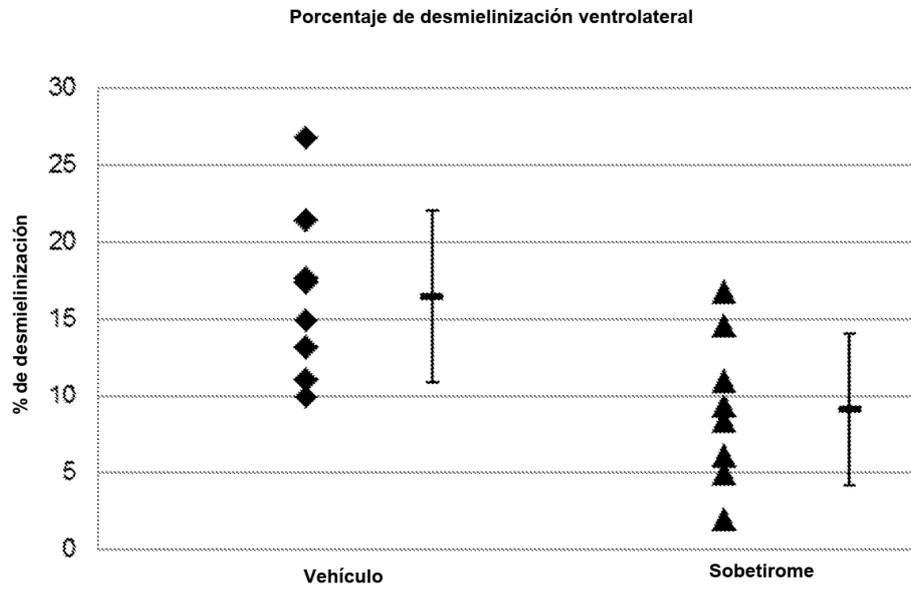


FIG. 2

FIG. 3A

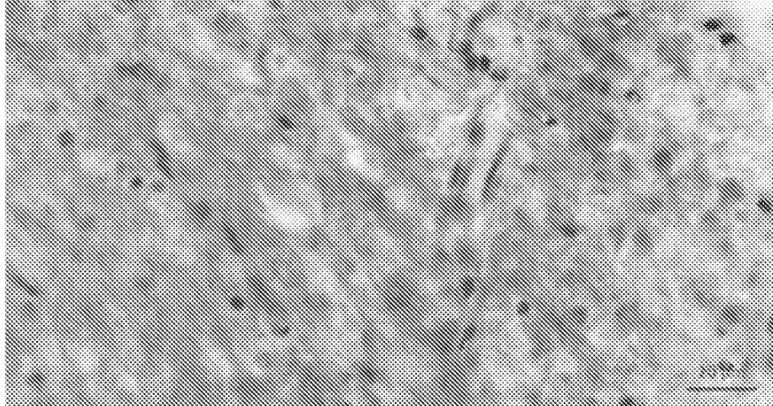


FIG. 3B

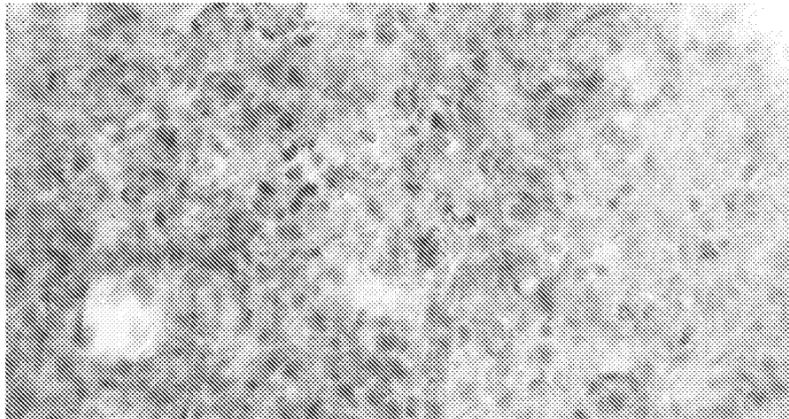


FIG. 3C

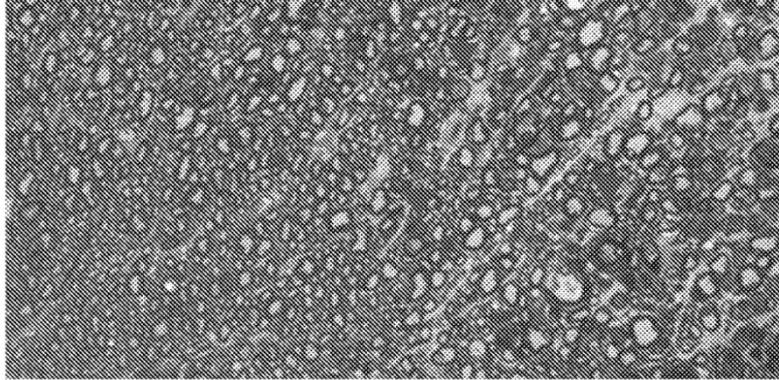


FIG. 3D

