

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 972 205**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/451** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.01.2018 PCT/US2018/014169**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2018 WO18136600**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2018 E 18741607 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023 EP 3570940**

---

(54) Título: **Pridopidina para el tratamiento del síndrome x frágil**

(30) Prioridad:

**20.01.2017 US 201762448595 P**

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

**11.06.2024**

(73) Titular/es:

**PRILENIA NEUROTHERAPEUTICS LTD. (33.3%)  
10 HaMenofim Street  
4672561 Herzliya, IL;  
NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE (33.3%)  
y  
AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND  
RESEARCH (33.3%)**

(72) Inventor/es:

**HAYDEN, MICHAEL y  
POULADI, MAHMOUD, ABDULHOSSEIN**

(74) Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

### Observaciones:

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

**ES 2 972 205 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

Pridopidina para el tratamiento del síndrome X frágil

## 5 ANTECEDENTES

Síndrome del cromosoma X frágil

10 [0001] El síndrome X frágil (SXF) es la forma más común de discapacidad intelectual hereditaria y variante del trastorno del espectro autista (TEA) (Yu y Berry-Kravis, 2014). El SXF está causado por una expansión de una repetición CGG en el 5' UTR del gen *FMR1* que provoca su hipermetilación específica, silenciamiento y pérdida de expresión de la proteína FMR1 (FMRP).

15 [0002] El síndrome de temblor/ataxia asociada al cromosoma X frágil (FXTAS), un ejemplo de trastorno relacionado con el SXF, es un trastorno neurodegenerativo de aparición en la edad adulta causado por una expansión de la repetición CGG en el rango de premutación (55-200) en el gen *FMR1*. Las principales características clínicas del FXTAS en varones mayores incluyen problemas de movimiento con ataxia cerebelosa de la marcha y temblor de acción (Leehey 2009).

20 [0003] Sigue faltando una terapia eficaz. Se necesitan nuevas terapias eficaces para el SXF y los trastornos relacionados.

Pridopidina

25 [0004] La Pridopidina (4-[3-(metilsulfonil)fenil]-1-propil-piperidina) (anteriormente conocida como ACR16) es un fármaco en desarrollo para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. Se ha demostrado que la pridopidina modula la actividad motora suprimiendo la hiperactividad o potenciando la hipoactividad. Se sugiere que las propiedades neuroprotectoras de la pridopidina se atribuyen a su alta afinidad por el receptor sigma-1 (S1R, IC<sub>50</sub> de unión ~ 100nM), mientras que la actividad motora de la pridopidina puede estar mediada principalmente por su actividad antagonista de baja afinidad por el receptor de dopamina D2 (D2R) (IC<sub>50</sub> de unión ~ 10µM) (Ponten 2010). La pridopidina muestra una unión de baja afinidad a receptores adicionales en el rango micromolar.

30 [0005] El S1R es una proteína chaperona del retículo endoplásmico (RE) que está implicada en la diferenciación celular, la neuroplasticidad, la neuroprotección y la función cognitiva en el cerebro. Recientemente, el análisis transcriptómico del estriado de la rata demostró que el tratamiento con pridopidina activa la expresión del BDNF, el receptor de dopamina 1 (D1R), el receptor de glucocorticoides (GR) y las vías serina-treonina quinasa proteína quinasa B (Akt)/fosfoinositido 3 quinasa (PI3K), conocidas por promover la plasticidad neuronal y la supervivencia y por estar alteradas en la HD. Además, el perfil de expresión génica de la pridopidina mostró un patrón inverso al perfil de expresión génica de la enfermedad de la HD en un modelo de ratón con EH knock-in Q175 (Q175 KI) (Geva 2016). La pridopidina también aumenta la secreción del factor neurotrófico neuroprotector derivado del cerebro (BDNF) en una línea celular de neuroblastoma, de manera dependiente de S1R (Geva 2016).

40 [0006] El documento WO 2008/133884 divulga métodos y composiciones para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos. Uno de los compuestos de la lista es el ACR16 (pridopina). Uno de los trastornos enumerados es el síndrome X frágil.

45 [0007] El documento WO 2016/138130 divulga el uso de pridopidina para mejorar la función cognitiva y para tratar la enfermedad de Alzheimer.

[0008] El documento US2014/0147491 A1 divulga un método para tratar un síntoma de un trastorno del espectro autista, como el síndrome X frágil, utilizando glicil-2-metil-L-prolil-Lglutamato.

## 50 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

55 [0009] Esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende pridopidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado por el síndrome X frágil (SXF).

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

**[0010]**

60 **Figuras 1A-1B. SXF hESC carentes de FMRP expresión mantienen la pluripotencia.** (1A-1B) Expresión de los marcadores de pluripotencia en hESCs con SXF mediante inmunocitoquímica (1A) y qRT-PCR (1B). No se observa ARNm de FMRP (1A) ni de FMR1 (1B) en las hESC con SXF. En la Figura 1B, los niveles de FMR1 están representados por la cuarta columna de la izquierda en cada uno de los hESCs de control y SXF y son indetectables en los hESCs SXF (es decir, ausencia de cuarta columna en los hESCs FXC).

**Figuras 2A-2C. Las hESCs SXF pueden diferenciarse eficazmente en neuronas maduras.** (2A-2C) SXF Las hESC pueden diferenciarse eficientemente en neuronas de identidad excitatoria e inhibitoria como lo demuestra la expresión de MAP2, Tuj-1, GABA, y proteína NeuN (2A) y MAP2, VGLUT2, GAD67, SYP, y SYN mRNA (2B). En el día 21 de diferenciación, aproximadamente el 80% de las células eran de identidad neuronal (2C).

5 **Figuras 3A y 3B. FMR1 permanece silenciado tras la diferenciación neuronal de SXF hESCs.** No se observa expresión de ARNm de FMR1 (3A) ni de FMRP (proteína codificada por el gen FMR1) (3B) en las células progenitoras neurales (CPN) ni en la diferenciación de neuronas a partir de hESCs con SXF.

10 **Figuras 4A-4C. Las neuronas humanas del SXF presentan déficits en el crecimiento de las neuritas.**

(4A) Neuritas delineadas de neuronas control y SXF en el día 7 (campo claro).

(4B) Reducción de la longitud de las neuritas en el SXF (datos inferiores) en comparación con las neuronas control (datos superiores).

(4C) Reducción de los puntos de ramificación de las neuritas en el SXF (datos inferiores) en comparación con las neuronas de control (datos superiores).

15 **Figura 5. El tratamiento con Pridopidina mejora el crecimiento neurítico en neuronas humanas del SXF.** Se evaluó el crecimiento de las neuritas de las células de control y de las neuronas derivadas de hESCs con SXF tratadas con 1 µM, 5 µM o vehículo (DMSO) durante un periodo de 8 días. La pridopidina mejoró los déficits neuríticos en las neuronas humanas del SXF a las dos dosis probadas.

20 **Figuras 6A-6C. La inactivación genética y farmacológica del S1R suprime las mejoras mediadas por la pridopidina en el crecimiento de las neuritas en las neuronas del SXF.** La inactivación efectiva del gen S1R y la pérdida de su producto proteico se confirmó mediante western blot (Fig. 6A). La mejora en el crecimiento de las neuritas observada en las neuronas del SXF tratadas con pridopidina fue abolida en las neuronas del SXF en las que se inactivó el S1R (S1RKO) (Fig. 6B). La coadministración de NE100 bloqueó el efecto de la pridopidina sobre el crecimiento de neuritas en neuronas SXF (Fig. 6C).

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

30 [0011] La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende pridopidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado por el síndrome X frágil (SXF).

35 [0012] En una realización, la cantidad de pridopidina es eficaz para reducir la gravedad de uno o más síntomas del SXF en el sujeto.

40 [0013] En una realización, uno o más síntomas del SXF se seleccionan entre deterioro cognitivo, retrasos en el desarrollo, problemas sociales y de comportamiento, ansiedad, comportamiento hiperactivo, hipersensibilidad a estímulos sensoriales, alteración de la función gastrointestinal y convulsiones. En otra realización, el síntoma es un deterioro cognitivo y el deterioro cognitivo es una discapacidad intelectual o una discapacidad de aprendizaje. En otra realización, el síntoma es un retraso en el desarrollo del habla y el lenguaje.

[0014] En algunas realizaciones, la composición restaura el crecimiento de las neuritas en un sujeto afectado por el SXF.

45 [0015] En una realización, se administra al paciente entre 10 y 315 mg de pridopidina al día. En otro, se administra al paciente entre 22,5 - 315 mg de pridopidina al día. En una realización, la cantidad de pridopidina administrada es de 20 mg/día-90 mg/día. En una realización, la cantidad de pridopidina administrada es de 90 mg/día-225 mg/día. En una realización, la cantidad de pridopidina administrada es de 180 mg/día-225 mg/día. En otra realización, se administran al paciente 10 mg, 22,5 mg, 45 mg, 67,5 mg, 90 mg, 100 mg, 112,5 mg, 125 mg, 135 mg, 150 mg, 180 mg, 200 mg, 250 mg o 315 mg de pridopidina al día. En una realización, la cantidad de pridopidina administrada es de 45 mg/día. En una realización, la cantidad de pridopidina administrada es de 90 mg/día. En una realización, la cantidad de pridopidina administrada es de 180 mg/día. En una realización, la cantidad de pridopidina administrada es de 225 mg/día.

55 [0016] En una realización, la cantidad de pridopidina se administra en una dosis unitaria de 10 mg, 22,5 mg, 45 mg, 67,5 mg, 90 mg, 100 mg, 112,5 mg, 125 mg, 135 mg, 150 mg, 180 mg, 200 mg, 250 mg o 315 mg de pridopidina.

[0017] En una realización, la dosis unitaria se administra una vez al día.

60 [0018] En una realización, la dosis unitaria se administra más de una vez al día. En otra realización, la dosis unitaria se administra dos veces al día.

[0019] En una realización, la sal de pridopidina es clorhidrato de pridopidina.

[0020] En una realización, el sujeto tiene más de 200 repeticiones CGG en el cromosoma X.

65 [0021] En una realización, el sujeto es menor de 18 años. En una realización, el sujeto es varón. En otras realizaciones,

el sujeto es una mujer. En una realización, el sujeto es un paciente humano.

**[0022]** En una realización, la administración periódica es oral.

5 **[0023]** En una realización, se administra al sujeto un segundo agente farmacéutico seleccionado entre Carbamazepina, Ácido valproico, Divalproex, Carbonato de litio, Gabapentina, Lamotrigina, Topiramato, Tiagabina, Vigabatrina, Fenobarbital, Primidona, Fenitoína, Metilfenidato, Dextroanfetamina, L-acetilcarnitina, Venlafaxina, Nefazodona, Amantadina, Ácido fólico, Clonidina, Guanfacina, Fluoxetina, Sertralina, Citalopram, Paroxetina, Fluvoxamina, Risperidona, Quetiapina, Olanzapina, Trazodona y Melatonina.

10 **[0024]** La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende pridopidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece SXF.

15 **[0025]** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la invención puede proporcionarse como un envase que comprende:

- a) una composición farmacéutica que comprenda una cantidad de pridopidina o sal de la misma; y
- b) instrucciones de uso de la composición farmacéutica para tratar a un sujeto aquejado de SXF.

20 **[0026]** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la invención también puede proporcionarse como un paquete terapéutico para dispensar a, o para su uso en la dispensación a, un sujeto afejado con SXF, que comprende:

- a) una o más dosis unitarias, cada una de las cuales comprende una cantidad de pridopidina o sal de la misma, en la que la cantidad de dicha pridopidina en dicha dosis unitaria es eficaz, tras su administración a dicho sujeto, para tratar al sujeto, y
- b) un envase farmacéutico acabado, que contiene la dosis unitaria o las dosis unitarias; dicho envase contiene o comprende además un etiquetado que indica el uso de dicho envase en el tratamiento de dicho sujeto.

25 **[0027]** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la invención también puede proporcionarse como un envase que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad de pridopidina o sal de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad de Carbamazepina, Ácido valproico, Divalproex, Carbonato de litio, Gabapentina, Lamotrigina, Topiramato, Tiagabina, Vigabatrina, Fenobarbital, Primidona, Fenitoína, Metilfenidato, Dextroanfetamina, L-acetilcarnitina, Venlafaxina, Nefazodona, Amantadina, Ácido fólico, Clonidina, Guanfacina, Fluoxetina, Sertralina, Citalopram, Paroxetina, Fluvoxamina, Risperidona, Quetiapina, Olanzapina, Trazodona o Melatonina y un soporte farmacéuticamente aceptable; y
- c) instrucciones de uso de la primera y segunda composiciones farmacéuticas juntas para tratar a un sujeto afectado de SXF.

30 **[0028]** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la invención también puede proporcionarse como un paquete terapéutico para dispensar a, o para su uso en la dispensación a, un sujeto afejado con SXF, que comprende:

- a) una o más dosis unitarias, cada una de las cuales comprende:
  - i) una cantidad de pridopidina o sal de la misma y
  - ii) una cantidad de un segundo agente farmacéutico seleccionado del grupo formado por Carbamazepina, ácido valproico, divalproex, carbonato de litio, gabapentina, lamotrigina, topiramate, Tiagabine, Vigabatrin, Phenobarbital, Primidone, Phenytoin, Methylphenidate, Dextroanfetamina, L-acetilcarnitina, Venlafaxina, Nefazodona, Amantadina, Ácido fólico, Clonidina, Guanfacina, Fluoxetina, Sertraline, Citalopram, Paroxetina, Fluvoxamine, Risperidone, Quetiapina, Olanzapina, Trazodona y Melatonina,

35 donde las cantidades respectivas de dicha pridopidina y dicho segundo agente farmacéutico en dicha dosis unitaria son eficaces, tras la administración concomitante a dicho sujeto, para tratar al sujeto, y

- b) un envase farmacéutico acabado, que contiene la dosis unitaria o las dosis unitarias; dicho envase contiene o comprende además un etiquetado que indica el uso de dicho envase en el tratamiento de dicho sujeto.

40 **[0029]** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la invención también puede proporcionarse como un paquete terapéutico para dispensar a, o para su uso en la dispensación a, un sujeto afejado con SXF, que comprende:

- a) una o más dosis unitarias, cada una de las cuales comprende:
  - i) una cantidad de pridopidina o sal de la misma y
  - ii) una cantidad de uno o más de un segundo agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en Carbamazepina, Ácido valproico, Divalproex, Carbonato de litio, Gabapentina, Lamotrigina, Topiramato, Tiagabina, Vigabatrina, Fenobarbital, Primidona, Fenitoína, Metilfenidato, Dextroanfetamina, L-acetilcarnitina, Venlafaxine, Nefazodone, Amantadina, ácido Fólico, Clonidina, Guanfacina, Fluoxetina, Sertralina, Citalopram, Paroxetina, Fluvoxamina, Risperidona, Quetiapina, Olanzapina, Trazodona, y Melatonina,

45 donde las cantidades respectivas de dicha pridopidina y de dicho uno o más del segundo agente farmacéutico en dicha dosis unitaria son eficaces, tras la administración concomitante a dicho sujeto, para tratar al sujeto, y

- b) un envase farmacéutico acabado, que contiene la dosis unitaria o las dosis unitarias; dicho envase contiene o

comprende además un etiquetado que indica el uso de dicho envase en el tratamiento de dicho sujeto.

**[0030]** Las combinaciones de las realizaciones descritas anteriormente también están dentro del alcance de la invención. La "segunda composición farmacéutica" a la que aquí se hace referencia comprende una cantidad de Carbamazepina, Ácido valproico, Divalproex, Carbonato de litio, Gabapentina, Lamotrigina, Topiramato, Tiagabina, Vigabatrina, Fenobarbital, Primidona, Fenitoína, Metilfenidato, Dextroanfetamina, L-acetilcarnitina, Venlafaxina, Nefazodona, Amantadina, Ácido fólico, Clonidina, Guanfacina, Fluoxetina, Sertralina, Citalopram, Paroxetina, Fluvoxamina, Risperidona, Quetiapina, Olanzapina, Trazodona o Melatonina, o cualquier combinación de los mismos y un soporte farmacéuticamente aceptable.

**[0031]** El "segundo agente farmacéutico" tal como se describe en el presente documento se selecciona entre Carbamazepina, Ácido valproico, Divalproex, Carbonato de litio, Gabapentina, Lamotrigina, Topiramato, Tiagabina, Vigabatrina, Fenobarbital, Primidona, Fenitoína, Metilfenidato, Dextroanfetamina, L-acetilcarnitina, Venlafaxina, Nefazodona, Amantadina, Ácido fólico, Clonidina, Guanfacina, Fluoxetina, Sertralina, Citalopram, Paroxetina, Fluvoxamina, Risperidona, Quetiapina, Olanzapina, Trazodona y Melatonina, y cualquier combinación de los mismos, y opcionalmente incluye un portador farmacéuticamente aceptable.

**[0032]** Para las realizaciones anteriores, cada realización descrita en el presente documento se contempla como aplicable a cada una de las otras realizaciones descritas. Por ejemplo, los elementos recitados en las realizaciones de tratamiento pueden utilizarse en otras realizaciones descritas en el presente documento y viceversa.

#### Términos

**[0033]** Tal y como se utilizan en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, cada uno de los siguientes términos tendrá la definición que se establece a continuación.

**[0034]** Los artículos "un", "una" y "el" no son limitativos. Por ejemplo, "el método" incluye la definición más amplia del significado de la frase, que puede ser más de un método.

**[0035]** Como se usa aquí, "administrar al sujeto" significa dar, dispensar o aplicar medicamentos, drogas o remedios a un sujeto para aliviar, curar o reducir los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o condición, por ejemplo, una condición patológica. La administración oral es una forma de administrar los compuestos instantáneos al sujeto.

**[0036]** Tal como se utiliza en el presente documento, "administración periódica" significa administración repetida/recurrente separada por un periodo de tiempo. Es preferible que el periodo de tiempo entre administraciones sea constante de vez en cuando. La administración periódica puede incluir la administración, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, semanalmente, dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana, etc.

**[0037]** Tal como se utiliza aquí, una "cantidad" o "dosis" de pridopidina medida en miligramos se refiere a los miligramos de pridopidina (4-[3-(metilsulfonil)fenil]-1-propilpiperidina) presentes en un preparado, independientemente de la forma del preparado. Por ejemplo, una dosis unitaria que contenga "90 mg de pridopidina" significa que la cantidad de pridopidina base en un preparado es de 90 mg, independientemente de la forma del preparado. Así, cuando se presenta en forma de sal, por ejemplo, sal de clorhidrato de pridopidina, el peso de la forma salina necesario para proporcionar una dosis de 90 mg de pridopidina sería superior a 90 mg debido a la presencia de la sal.

**[0038]** Tal como se utilizan en el presente documento, "dosis unitaria", "dosis unitaria" y "forma(s) de dosificación unitaria" se refieren a una única entidad o entidades de administración de fármacos.

**[0039]** Tal como se utiliza en el presente documento, "aproximadamente" en el contexto de un valor numérico o rango significa el  $\pm 10\%$  del valor numérico o rango recitado o reivindicado.

**[0040]** Tal como se utiliza en el presente documento, "eficaz" como en una cantidad eficaz para lograr un fin significa la cantidad de un componente que es suficiente para producir una respuesta terapéutica indicada sin efectos secundarios adversos indebidos (como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable cuando se utiliza de la manera de esta divulgación. Por ejemplo, una cantidad eficaz para tratar el déficit cognitivo. La cantidad efectiva específica varía en función de factores tales como la afección concreta tratada, el estado físico del paciente, el tipo de mamífero tratado, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (en su caso) y las formulaciones específicas empleadas y la estructura de los compuestos o sus derivados.

**[0041]** Tal como se utiliza aquí, "tratar" o "tratar" abarca, por ejemplo, inducir la inhibición, regresión o estasis de un trastorno y/o enfermedad, por ejemplo el SXF, o aliviar, disminuir, suprimir, inhibir, reducir la gravedad de, eliminar o eliminar sustancialmente, o mejorar un síntoma de la enfermedad o trastorno.

**[0042]** Tal como se utiliza en el presente documento, "inhibición" de la progresión de la enfermedad o de la complicación de la enfermedad en un sujeto significa prevenir, retrasar o reducir la progresión de la enfermedad y/o la complicación de

la enfermedad en el sujeto. Esto incluye, por ejemplo, retrasar la progresión de uno o más síntomas en el sujeto, incluyendo pero no limitado a retrasar la progresión de: deterioro cognitivo, discapacidad intelectual, problemas de aprendizaje (por ejemplo, tener dificultades para aprender nuevas habilidades), retrasos en el desarrollo (por ejemplo, no sentarse, caminar o hablar al mismo tiempo que otros niños de la misma edad), problemas sociales y de comportamiento (por ejemplo, establecer contacto visual, ansiedad, problemas para prestar atención, aleteo de manos, actuar y hablar sin pensar, y ser muy activo), ansiedad y comportamiento hiperactivo, hipersensibilidad a estímulos sensoriales, alteración de la función gastrointestinal, síntomas autistas (por ejemplo, timidez, escaso contacto visual y ansiedad social en los casos leves hasta aleteo de manos, mordedura de manos y habla preservativa en los gravemente afectados), déficit de atención e hiperactividad, alteraciones del comportamiento (por ejemplo, irritabilidad, agresividad y comportamientos autolesivos), convulsiones, comportamiento obsesivo-compulsivo y alteración de la función gastrointestinal.

5 [0043] Un "síntoma" asociado con el SXF incluye cualquier manifestación clínica o de laboratorio asociada con el SXF y no se limita a lo que el sujeto puede sentir u observar. Los síntomas del SXF incluyen, entre otros, deterioro cognitivo, discapacidad intelectual, problemas de aprendizaje (por ejemplo, tener dificultades para aprender nuevas habilidades), retrasos en el desarrollo (por ejemplo, no sentarse, caminar o hablar al mismo tiempo que otros niños de la misma edad), problemas sociales y de comportamiento (por ejemplo, establecer contacto visual, ansiedad, problemas para prestar atención, aleteo de manos, actuar y hablar sin pensar, y ser muy activo), ansiedad y comportamiento hiperactivo, hipersensibilidad a estímulos sensoriales, alteración de la función gastrointestinal, síntomas autistas (por ejemplo, timidez, escaso contacto visual y ansiedad social en los casos leves hasta aleteo de manos, mordedura de manos y discurso conservador en los gravemente afectados), déficit de atención e hiperactividad, alteraciones del comportamiento (por ejemplo, irritabilidad, agresividad y comportamientos autolesivos), convulsiones, comportamiento obsesivo-compulsivo y alteración de la función gastrointestinal.

10 25 [0044] Como se usa aquí, "un sujeto afligido con SXF" significa un sujeto diagnosticado como sufriendo de SXF. En una realización, el sujeto es diagnosticado por la Prueba de ADN FMR1.

20 30 [0045] Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o excipiente que es adecuado para su uso en humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos indebidos (como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Puede ser un disolvente, agente de suspensión o vehículo farmacéuticamente aceptable, para administrar los compuestos al sujeto.

35 40 [0046] Tal como se utiliza en el presente documento, "pridopidina" significa pridopidina base o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, así como derivados, por ejemplo, la versión enriquecida en deuterio de la pridopidina y sus sales. Pueden encontrarse ejemplos de pridopidina enriquecida con deuterio y sales y sus métodos de preparación en la Solicitud de Patente estadounidense n.º 2019/0000464, 2013-0197031, 2016-0166559 y 2016-0095847). En ciertas realizaciones, la pridopidina es una sal farmacéuticamente aceptable, como la sal HCl o la sal tartrato. Preferiblemente, en cualquiera de las realizaciones de la invención aquí descritas, la pridopidina está en forma de su sal clorhidrato.

45 [0047] "Enriquecido en deuterio" significa que la abundancia de deuterio en cualquier sitio relevante del compuesto es mayor que la abundancia de deuterio que se encuentra naturalmente en ese sitio en una cantidad del compuesto. La distribución natural del deuterio es de aproximadamente 0,0156%. Así, en un compuesto "enriquecido en deuterio", la abundancia de deuterio en cualquiera de sus sitios relevantes es superior al 0,0156% y puede oscilar entre más del 0,0156% y el 100%. Los compuestos enriquecidos en deuterio pueden obtenerse intercambiando hidrógeno por deuterio o sintetizando el compuesto con materiales de partida enriquecidos en deuterio.

50 55 [0048] El enriquecimiento en deuterio, cuando se utiliza en relación con un porcentaje, se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición determinada de una molécula en lugar de hidrógeno. Por ejemplo, un enriquecimiento en deuterio del 1% en una posición determinada significa que el 1% de las moléculas de una muestra dada contienen deuterio en la posición especificada. El enriquecimiento en deuterio puede determinarse mediante métodos analíticos convencionales conocidos por los expertos en la materia, como la espectrometría de masas y la espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

60 [0049] Tal como se utiliza en el presente documento, "combinación" significa un conjunto de reactivos para su uso en terapia, ya sea mediante administración simultánea o simultánea. La administración simultánea se refiere a la administración de una mezcla (ya sea una mezcla verdadera, una suspensión, una emulsión u otra combinación física) de la pridopidina y el segundo compuesto. En este caso, la combinación puede ser la mezcla o envases separados de la pridopidina y el segundo compuesto que se combinan justo antes de la administración. La administración simultánea se refiere a la administración por separado de la pridopidina y el segundo compuesto al mismo tiempo, o en momentos suficientemente próximos entre sí como para que se observe una actividad aditiva o preferiblemente sinérgica en relación con la actividad de la pridopidina o del segundo compuesto por sí solos.

65 [0050] Como se usa aquí, "administración concomitante" o administrar "concomitantemente" significa la administración de dos agentes dados en proximidad temporal suficientemente cercana para permitir que los efectos terapéuticos individuales de cada agente se superpongan.

[0051] Tal como se utiliza en el presente documento, "complemento" o "terapia de complemento" significa un conjunto de

reactivos para su uso en terapia, en el que el sujeto que recibe la terapia comienza un primer régimen de tratamiento de uno o más reactivos antes de comenzar un segundo régimen de tratamiento de uno o más reactivos diferentes, además del primer régimen de tratamiento, se añaden otros reactivos, de modo que no todos los reactivos utilizados en la terapia se inicien al mismo tiempo. Por ejemplo, añadir tratamiento con pridopidina a un paciente que ya recibe tratamiento con donepezil.

**[0052]** Una unidad de dosificación, tal como se utiliza en el presente documento, puede comprender un único compuesto o mezclas de compuestos del mismo. Una unidad de dosificación puede prepararse para formas de dosificación oral, como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos y gránulos.

#### Sales farmacéuticamente aceptables

**[0053]** Los compuestos activos para uso según la invención pueden proporcionarse en cualquier forma adecuada para la administración prevista. Las formas adecuadas incluyen sales farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables del compuesto de la invención.

**[0054]** Una "sal del mismo" es una sal del compuesto activo que se ha modificado haciendo sales ácidas o básicas del compuesto. El término "sal farmacéuticamente aceptable" a este respecto, se refiere a las sales de adición de ácido o base relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas del compuesto de la presente invención adecuadas para uso farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse por procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica. Un medio de preparar tal sal es tratando un compuesto de la presente invención con una base inorgánica.

**[0055]** Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos no tóxicos como el clorhidrato, el bromhidrato, el nitrato, el perchlorato, el fosfato, el sulfato, el formiato, el acetato, el aconato, el ascorbato, el bencenosulfonato, el benzoato, el cinamato, el citrato, el embonato, el enantato, el fumarato, el glutamato, el glicolato, el lactato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metanosulfonato, el naftaleno-2-sulfonato, el ftalato, el salicilato, el sorbato, el estearato, el succinato, el tartrato, el tolueno-p-sulfonato y similares. Dichas sales pueden formarse por procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica.

#### Composiciones farmacéuticas

**[0056]** La composición farmacéutica para su uso según la invención contiene el (los) principio(s) activo(s), opcionalmente en forma de sales fisiológicamente aceptables, en una composición farmacéutica junto con uno o más adyuvantes, excipientes, portadores, tampones, diluyentes y/u otros auxiliares farmacéuticos habituales.

**[0057]** En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden los compuestos activos o sales o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos conocidos y utilizados en la técnica. El transportista o transportistas deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

**[0058]** La composición farmacéutica puede administrarse por cualquier vía conveniente, que se adapte a la terapia deseada. Las vías de administración preferidas incluyen la administración oral, en particular en comprimido, en cápsula, en gragea, en polvo o en forma líquida, y la administración parenteral, en particular la inyección cutánea, subcutánea, intramuscular o intravenosa. La composición farmacéutica puede ser fabricada por la persona experta mediante el uso de métodos estándar y técnicas convencionales apropiadas para la formulación deseada. Cuando se desee, pueden emplearse composiciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del principio activo.

**[0059]** Pueden encontrarse más detalles sobre las técnicas de formulación y administración en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

**[0060]** Por cualquier rango divulgado en el presente documento, se entiende que todas las cantidades de centésimas, décimas y unidades enteras dentro del rango son proporcionadas por la invención y divulgadas específicamente como parte de la invención. Así, por ejemplo, "10 mg a 315,0 mg" o "10 mg - 315,0 mg" significa que 10,0 mg, 10,1 mg, 10,2 mg, ..... 22,0, 22,1 mg, 22,2 mg, 22,3 mg, 22,4 mg, etc. hasta 315,0 mg cantidades unitarias se incluyen como realizaciones de esta invención.

**[0061]** A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a varias publicaciones por el primer autor y el año de publicación. Las citas completas de estas publicaciones se presentan en una sección de Referencias inmediatamente antes de las reivindicaciones. Estas publicaciones describen más detalladamente el estado de la técnica en la fecha de la invención aquí descrita.

**[0062]** Esta invención se entenderá mejor por referencia a los Detalles Experimentales que siguen.

## DETALLES EXPERIMENTALES

Ejemplo 1: Células madre embrionarias humanas del síndrome X frágil (SXF hESCs)

[0063] Las células madre pluripotentes humanas están emergiendo como una herramienta poderosa para estudiar enfermedades neurológicas, incluyendo los TEA (Bhattacharyya 2015; Telias 2015; Doers 2015).

5 Se utilizaron células madre embrionarias humanas del Síndrome X Frágil (SXF hESCs) para descubrir los déficits de desarrollo neuronal en las neuronas humanas del SXF. Estos déficits en el desarrollo neuronal pueden servir como puntos finales para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos candidatos. A continuación, se describen los déficits en las neuronas SXF hESCs (neuronas SXF) y el efecto de la pridopidina en las neuronas SXF. Las células de control utilizadas fueron una línea de células madre embrionarias (ES) humanas.

10 [0064] Las hESCs con SXF mantienen la pluripotencia a pesar de la falta de expresión de FMRP y FMR1, como lo demuestra la expresión de los marcadores de pluripotencia OCT4, NANOG y REX1 (Figuras 1A y 1B). La tinción con DAPI se utilizó para detectar núcleos celulares y se identifica en el presente documento como "ADN".

15 [0065] Las hESC de SXF se diferenciaron en una célula neuronal. (Figura 2A) con una eficiencia comparable a las hESCs de control, como muestran los niveles de expresión de los marcadores neuronales MAP2, GAD67, VGLUT2, SYP y SYN (Figura 2B), y la alta proporción de células neuronales, alrededor del 80%, determinada por los marcadores CD (Figura 2C). Los paneles superiores de la Figura 2A muestran inmunotinción MAP2/Tuj-1/DNA; los paneles inferiores muestran inmunotinción GABA/NeuN/DNA. La Figura 2B muestra los niveles relativos de ARNm de marcadores neuronales 20 marcados en células hESC control, CNP y células neuronales.

[0066] La Figura 3 muestra que FMR1 permanece silenciada tras la diferenciación en células progenitoras neurales (CPNs) y neuronas. Las figuras 3A y 3B muestran que no se observó expresión de ARNm de FMR1 (3A) ni de proteína FMRP (3B) en CNP o neuronas diferenciadas a partir de hESCs con SXF.

25 [0067] El crecimiento de neuritas es un sustituto del desarrollo y maduración neuronal. Las figuras 4A, 4B y 4C muestran que la longitud de las neuritas y los puntos de ramificación están significativamente reducidos en las neuronas del SXF, lo que sugiere que el crecimiento de las neuritas es defectuoso en las neuronas humanas del SXF. La Figura 4A muestra neuritas delineadas de neuronas control y SXF en el día 7 (microscopía de campo claro). Hay menos excreencias en las 30 neuronas del SXF en comparación con las neuronas de control. La Figura 4B muestra una longitud de neurita reducida en las neuronas SXF en comparación con las neuronas control. La Figura 4C muestra puntos de ramificación de neuritas reducidos en las neuronas SXF en comparación con las neuronas control.

35 [0068] Se ha demostrado que la actividad del receptor Sigma-1 influye en el crecimiento neurítico de las neuronas (Kimura et al, 2013). La Figura 5 muestra el efecto del tratamiento con pridopidina sobre el crecimiento longitudinal de neuritas en neuronas humanas del SXF y neuronas control. El tratamiento con Pridopidina produjo una mejora significativa en el crecimiento de neuritas en neuronas SXF tanto a 1uM (cuadrado medio relleno) como a 5uM (cuadrado sólido). Los cuadrados abiertos muestran datos de neuronas SXF tratadas con DMSO. Los círculos muestran datos de células de control tratadas con DMSO (círculo abierto), 1uM (círculo sólido) y 5uM de pridopidina (semicírculo relleno). El presente 40 ejemplo demuestra que la pridopidina restaura los déficits de crecimiento neurítico en las neuronas humanas del SXF. Este ejemplo demuestra que la pridopidina tiene valor terapéutico en el tratamiento del SXF.

Ejemplo 2: La inactivación genética y farmacológica del receptor sigma-1 suprime las mejoras mediadas por la pridopidina en el crecimiento de neuritas en neuronas SXF.

45 [0069] Para investigar si el rescate de los déficits de crecimiento de las neuritas en las neuronas SXF tras el tratamiento con pridopidina está mediado por el receptor sigma-1 (S1R), se utilizó Cas9 liberado viralmente para dirigir e inactivar el S1R en la CNF SXF antes de la diferenciación neuronal. La inactivación efectiva del gen S1R y la pérdida de su producto proteico se confirmaron mediante western blot (Figura 6A). La mejora en el crecimiento de las neuritas observada en las 50 neuronas SXF tratadas con 100nM de pridopidina durante 24 horas fue abolida en las neuronas SXF en las que se inactivó el S1R (S1RK0) (Figura 6B).

[0070] El efecto de un inhibidor farmacológico de S1R en la mejora del crecimiento neuronal mediado por pridopidina en neuronas SXF. La coadministración de NE-100 (1mM), un antagonista de S1R, bloqueó el efecto de la pridopidina sobre el crecimiento de las neuritas en neuronas SXF (Figura 6C; columnas grises claro a la derecha de cada conjunto de datos).

[0071] Estos resultados apoyan el papel del S1R en la mediación de los efectos de la pridopidina en los déficits de crecimiento de las neuritas en las neuronas del SXF.

Ejemplo 3: Evaluación de la eficacia de la pridopidina en el tratamiento de pacientes con SXF

[0072] La administración oral periódica (por ejemplo, diaria o dos veces al día) de pridopidina es eficaz en el tratamiento de pacientes humanos aquejados de SXF. Los pacientes humanos son pacientes pediátricos o pacientes adultos. La administración oral periódica (por ejemplo, diaria o dos veces al día) de pridopidina es eficaz para tratar al sujeto que 65 padece SXF.

[0073] Una composición de pridopidina como la descrita en el presente documento se administra por vía oral a un sujeto que padece SXF. La administración de la composición es eficaz para tratar al sujeto que padece SXF.

## REFERENCIAS

- 5 Bhattacharyya, A. & Zhao, X. Modelos de células madre pluripotentes humanas del síndrome del cromosoma X frágil. Mol Cell Neurosci.(2015).
- 10 Doers ME, et al. iPSC-derived forebrain neurons from FXS individuals show defects in initial neurite outgrowth. Stem Cells Dev.(2014) 23(15):1777-87.
- Geva , M. et al. Pridopidine activates neuroprotective pathways impaired in Huntington Disease. Hum Molec. Gen., (2016). 25(18):3975-3987.
- 15 Kimura, Y. et al. Sigma-1 receptor enhances neurite elongation of cerebellar granule neurons via TrkB signaling. PLoS ONE (2013) 8, e75760.
- Leehey MA. Fragile X-associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Clinical Phenotype, Diagnosis and Treatment. J Investigative Medicine (2009) 57(8):830-836.
- 20 Ponten H, Kullingsjö J, Lagerkvist S, Martin P, Pettersson F, Sonesson C, Waters S, Waters N. In vivo pharmacology of the dopaminergic stabilizer pridopidine. Eur J Pharmacol. (2010) 644(1-3):88-95.
- Telias M, et al. Functional Deficiencies in Fragile X Neurons Derived from Human Embryonic Stem Cells. J Neurosci. (2015) 35(46):15295-306.
- 25 Yu, T. W. & Berry-Kravis, E. Autism and fragile X syndrome. Semin Neurol (2014) 34, 258-265.
- 30 CSID:25948790, [www.chemspider.com/Chemical-Structure.25948790.html](http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.25948790.html) (consultado a las 23:27, 15 de julio de 2016).
- CSID:7971505, [www.chemspider.com/Chemical-Structure.7971505.html](http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.7971505.html) (consultado a las 23:33, 15 de julio de 2016).
- 35 Publicación de Solicitud de Patente estadounidense n.º 6.903.120, concedida el 7 de junio de 2005 (Sonesson, et al.)
- Patente estadounidense n.º 7.923.459, concedida el 12 de abril de 2011 (Gauthier, et al.)

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende pridopidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado por el síndrome X frágil (SXF).  
5
2. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, en la que la cantidad de pridopidina es eficaz para reducir la gravedad de uno o más síntomas del SXF en el sujeto.
3. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 2, en la que el uno o más síntomas se seleccionan entre deterioro cognitivo, retrasos en el desarrollo, problemas sociales y de comportamiento, ansiedad, comportamiento hiperactivo, hipersensibilidad a estímulos sensoriales, alteración de la función gastrointestinal, y convulsiones.  
10
4. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 3, en la que el síntoma es un deterioro cognitivo y el deterioro cognitivo es una discapacidad intelectual o una discapacidad de aprendizaje.  
15
5. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 3, en la que el síntoma es un retraso en el desarrollo que es un retraso en el desarrollo del habla y del lenguaje.
6. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que se administra al paciente entre 10 - 315 mg de pridopidina al día.  
20
7. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 6, en la que la composición se administra una vez al día, o más de una vez al día, o dos veces al día.
8. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el sujeto tiene más de 25 200 repeticiones CGG en el cromosoma X.
9. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el sujeto es menor de 18 años.  
30
10. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que el sujeto es humano.
11. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que la composición farmacéutica se administra por vía oral.  
35
12. La composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que se administra al sujeto un segundo agente farmacéutico seleccionado entre Carbamazepina, Ácido valproico, Divalproex, Carbonato de litio, Gabapentina, Lamotrigina, Topiramato, Tiagabina, Vigabatrina, Fenobarbital, Primidona, Fenoitoína, Metilfenidato, Dextroanfetamina, L-acetilcarnitina, Venlafaxina, Nefazodona, Amantadina, Ácido fólico, Clonidina, Guanfacina, Fluoxetina, Sertralina, Citalopram, Paroxetina, Fluvoxamina, Risperidona, Quetiapina, Olanzapina, Trazodona y Melatonina.  
40

FIG. 1A

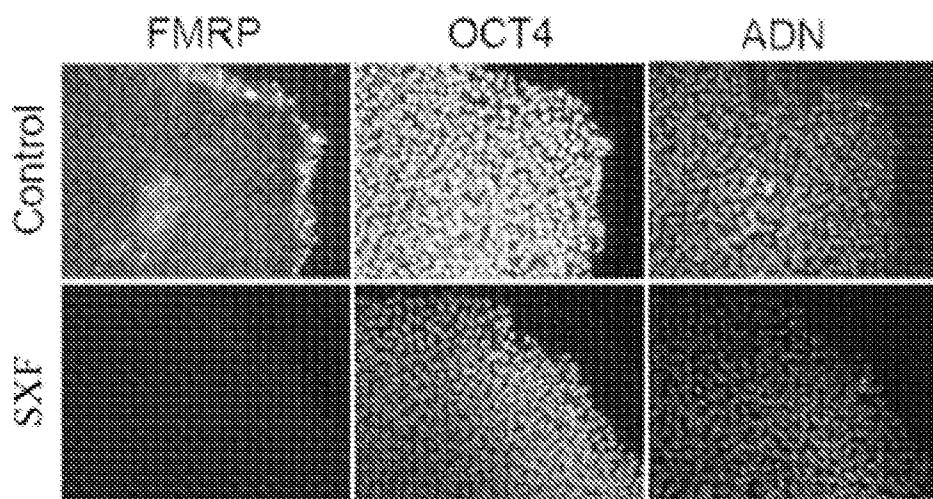


FIG. 1B

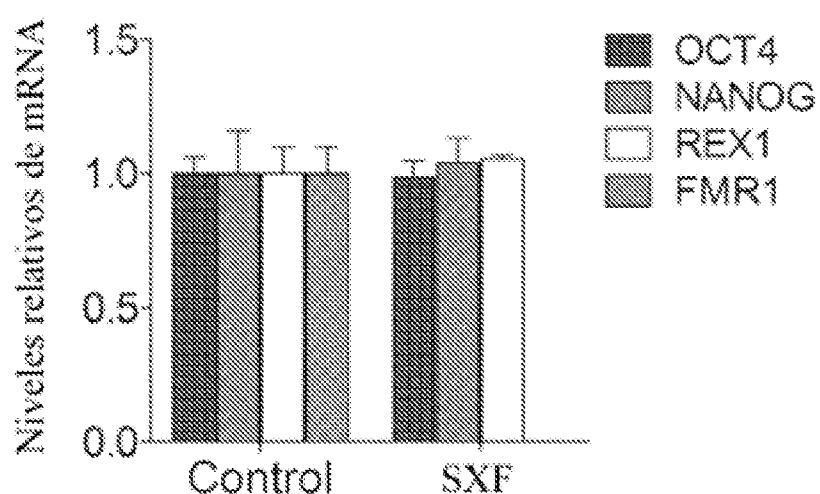


FIG. 2A

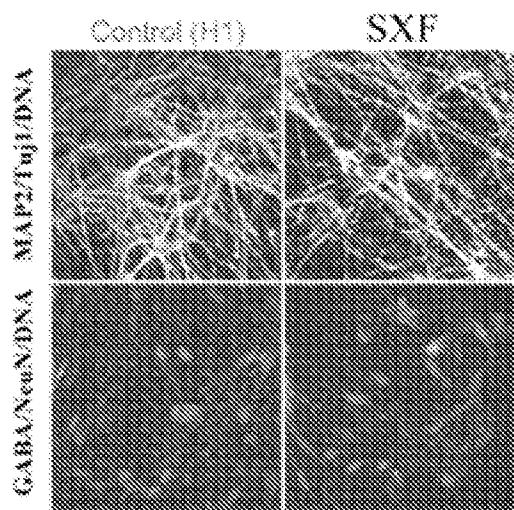


FIG. 2B

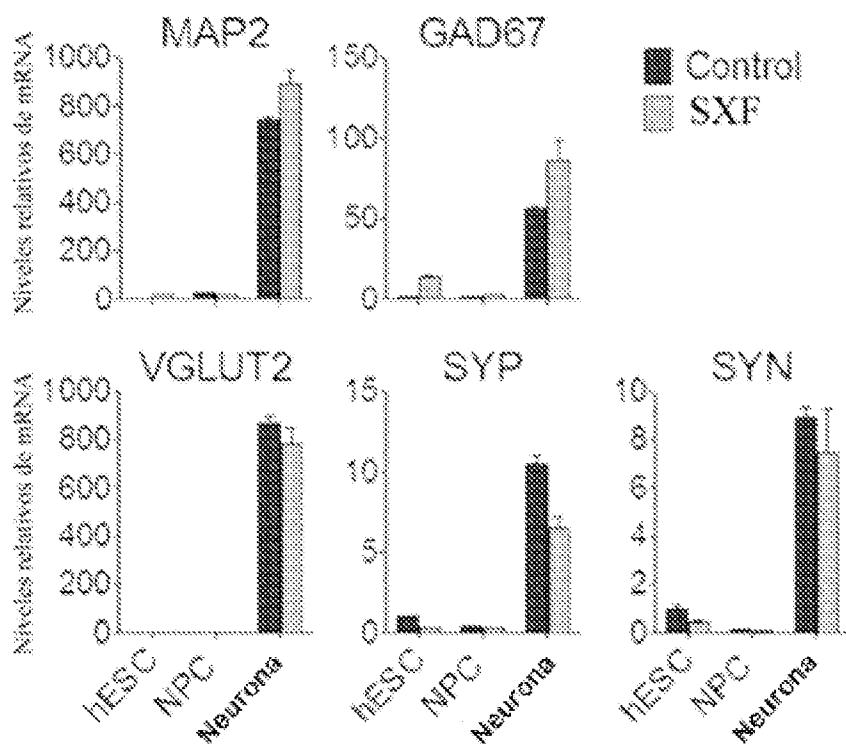


FIG. 2C

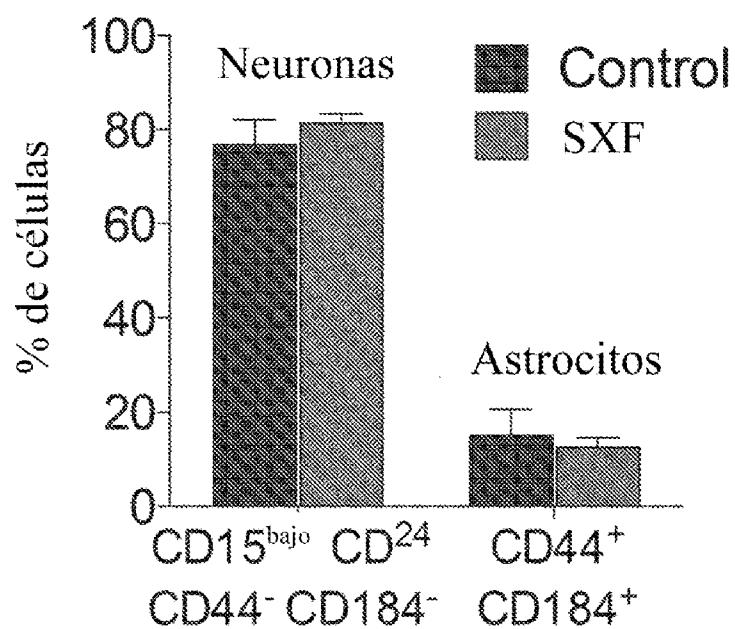


FIG. 3A

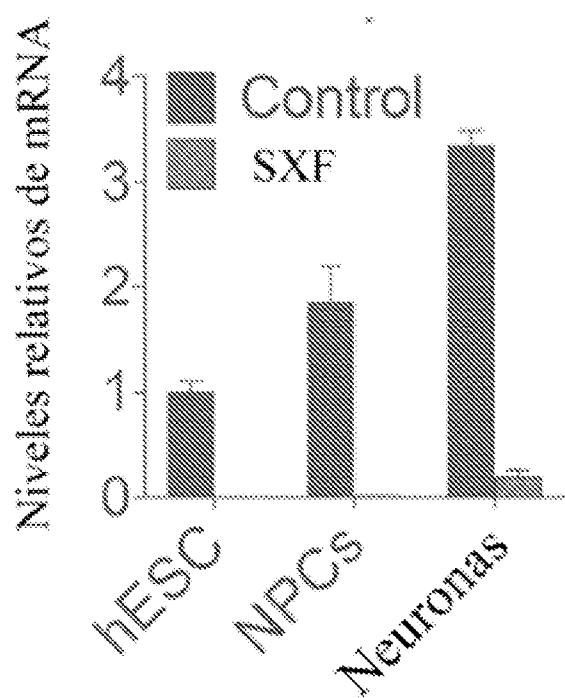


FIG. 3B

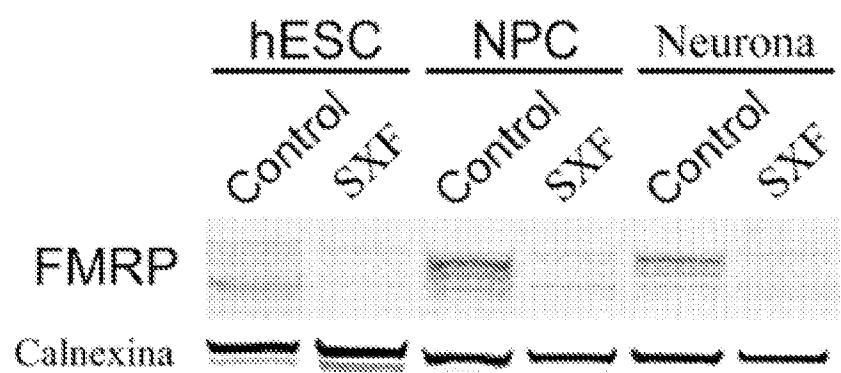


FIG. 4A

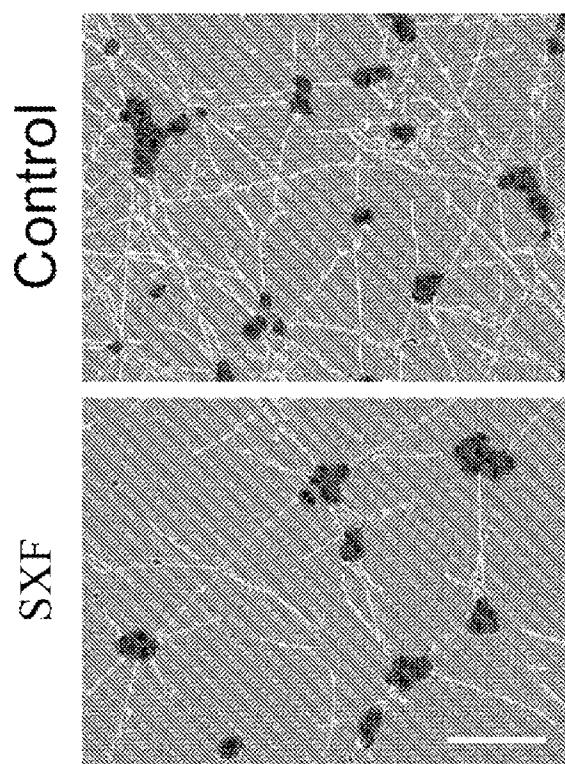


FIG. 4B

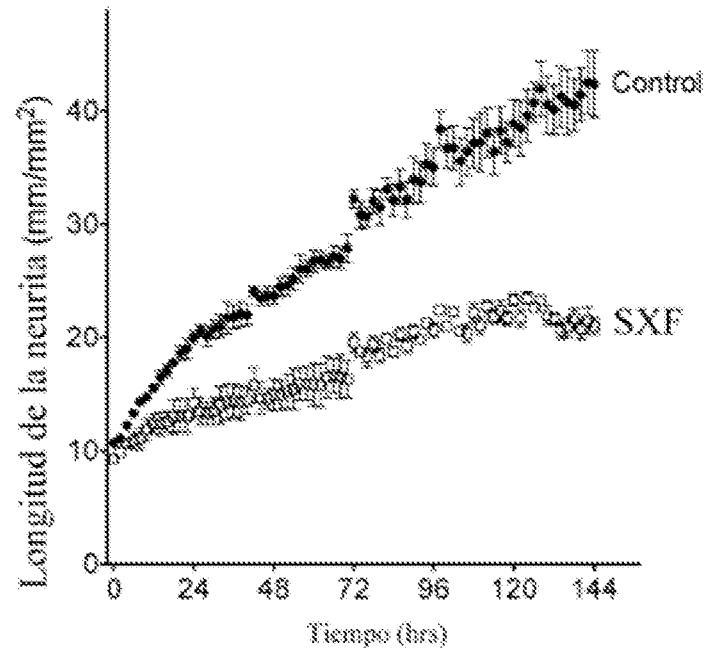


FIG. 4C

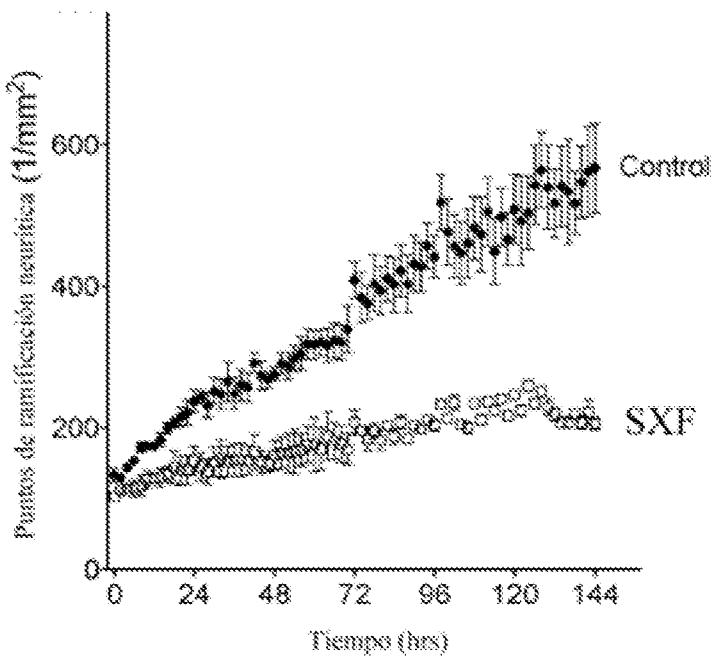


FIG. 5

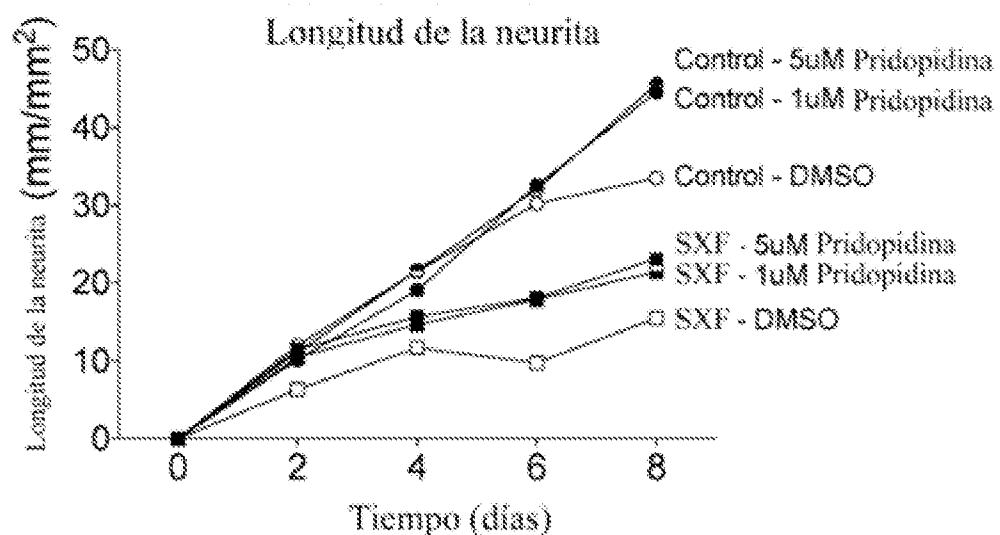
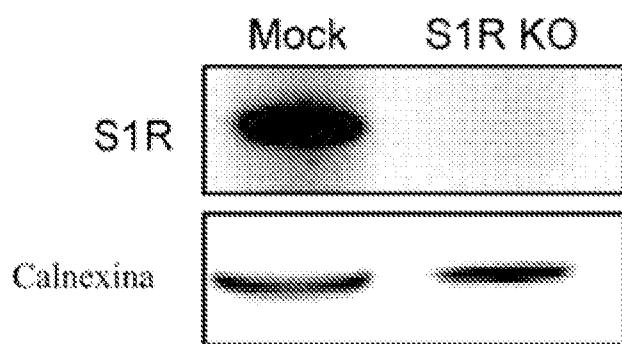
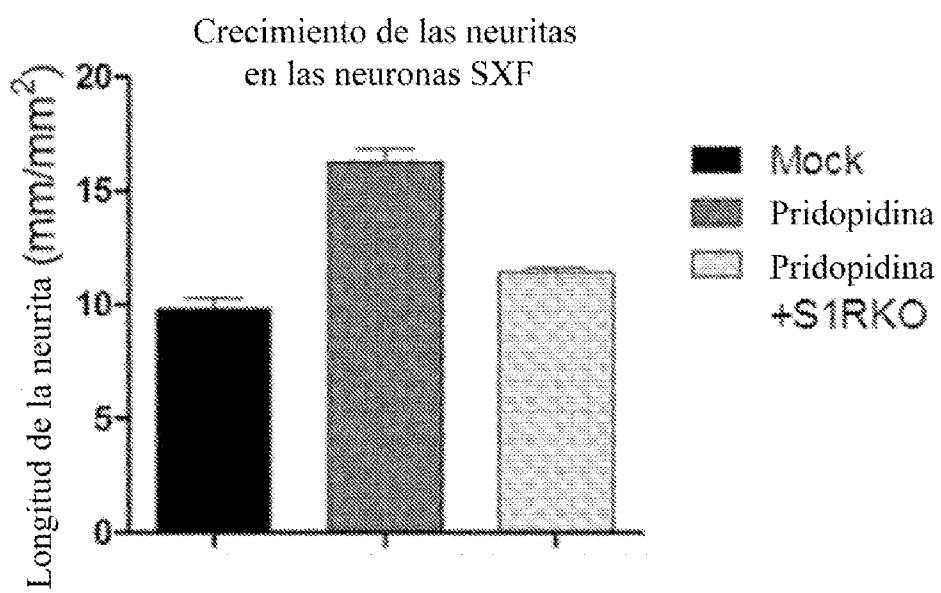


FIG. 6A



**FIG. 6B**



**FIG. 6C**

