(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 841 745**

(51) Int. CI.:

A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
A61K 31/7008 (2006.01)
A61K 31/7012 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2015 PCT/US2015/045896**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16028894**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2015 E 15833822 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2020 EP 3182980**

(54) Título: **Tratamiento de las enfermedades por deficiencia de glicosilación**

(30) Prioridad:

19.08.2014 US 201462039052 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.07.2021

(73) Titular/es:

WELLSTAT THERAPEUTICS CORPORATION (100.0%)
14200 Shady Grove Road, Suite 600
Rockville, MD 20850, US

(72) Inventor/es:

VON BORSTEL, REID W.

(74) Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

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

Tratamiento de las enfermedades por deficiencia de glicosilación

Antecedentes de la invención

Los trastornos congénitos de la glicosilación (CDG) abarcan un grupo de enfermedades genéticas causados por defectos en las enzimas de las vías de glicosilación que median la síntesis de oligosacáridos en glicoproteínas o glicolípidos. Muchas reacciones de glicosilación usan difosfato de uridina (UDP) como molécula de transferencia de azúcar, con intermediarios tales como UDP-glucosa, UDP-glucosamina, UDP-galactosa, UDP-galactosamina, UDP-manosa, UDP-manosamina y otros azúcares nucleotídicos. Tales trastornos de la glicosilación incluyen, pero no se limitan a, aquellos que se revisan en Freeze H (2013) JBC 288(210):6936-6945. Los trastornos de la glicosilación específicos adicionales se identifican con frecuencia, a medida que mejoran las técnicas analíticas y de diagnóstico. Los defectos de la glicosilación que se abordan mediante los métodos y composiciones de esta descripción pueden comprender déficits en la síntesis de azúcares específicos o azúcares nucleotídicos, o déficits en enzimas que catalizan las reacciones de glicosilación. Los defectos de la glicosilación se pueden deber a mutaciones que reducen la actividad que afecta la estructura y la función de la enzima o a una expresión reducida de enzimas activas.

Resumen de la invención

La invención se define de acuerdo con las reivindicaciones. Por tanto, en una modalidad, se proporciona un profármaco de uridina para su uso en el tratamiento de un trastorno genético de la glicosilación en un sujeto, en donde dicho tratamiento comprende la administración del profármaco de uridina al sujeto en una cantidad suficiente para elevar la uridina plasmática en el sujeto a un nivel mayor que 30 micromolar; en donde el profármaco de uridina es triacetato de uridina; y en donde: (a) dicho tratamiento comprende la administración del profármaco de uridina en una o más dosis de 0,5 a 5 gramos del profármaco de uridina por metro cuadrado del área de superficie corporal; en donde opcionalmente la dosis del profármaco de uridina es de 1,5 a 3 gramos por metro cuadrado del área de superficie corporal; (b) el profármaco de uridina se formula para la administración en una o más dosis de 0,5 a 5 gramos del profármaco de uridina por metro cuadrado del área de superficie corporal; en donde opcionalmente la dosis del profármaco de uridina es de 1,5 a 3 gramos por metro cuadrado del área de superficie corporal; o (c) dicho tratamiento comprende la administración del profármaco de uridina en una o más dosis de 2 a 10 gramos.

En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un trastorno genético de la glicosilación en un sujeto, la composición que comprende un profármaco de uridina en una cantidad suficiente para elevar la uridina plasmática en el sujeto a un nivel mayor que 30 micromolar; en donde el profármaco de uridina es triacetato de uridina; y en donde: (a) dicho tratamiento comprende la administración de la composición farmacéutica en una o más dosis de 0,5 a 5 gramos del profármaco de uridina por metro cuadrado del área de superficie corporal; en donde opcionalmente la dosis del profármaco de uridina es de 1,5 a 3 gramos por metro cuadrado del área de superficie corporal; (b) la composición farmacéutica se formula para la administración en una o más dosis de 0,5 a 5 gramos del profármaco de uridina por metro cuadrado del área de superficie corporal; en donde opcionalmente la dosis del profármaco de uridina es de 1,5 a 3 gramos por metro cuadrado del área de superficie corporal; o (c) dicho tratamiento comprende la administración del profármaco de uridina en una o más dosis de 2 a 10 gramos.

En una modalidad, el profármaco de uridina o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es para su uso en el tratamiento de un trastorno congénito de la glicosilación de Tipo II.

En una modalidad, el profármaco de uridina o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es para su uso en el tratamiento de un trastorno congénito de la glicosilación de Tipo I o un trastorno congénito de la glicosilación de Tipo III.

En una modalidad, el tratamiento del trastorno genético de la glicosilación de acuerdo con la invención comprende la administración del triacetato de uridina en una, dos, tres, o cuatro dosis diarias.

En una modalidad, el nivel de uridina plasmática en el sujeto es de 45 micromolar a 55 micromolar.

En una modalidad, el sujeto es un sujeto humano.

En una modalidad, el tratamiento del trastorno genético de la glicosilación de acuerdo con la invención comprende además la administración de una cantidad efectiva de un azúcar específico, cuya transferencia es defectuosa en el trastorno de la glicosilación.

En una modalidad, el trastorno de la glicosilación es una miopatía por GNE y el azúcar específico es ácido siálico, manosamina, o N-acetilmanosamina; o el trastorno de la glicosilación es una deficiencia de PGM-1 y el azúcar específico es d-galactosa; o el trastorno de la glicosilación es deficiencia de GPT y el azúcar específico es N-acetilglucosamina.

Se describe en la presente descripción un método para tratar un trastorno genético de la glicosilación en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un profármaco de uridina en una cantidad suficiente para elevar la uridina plasmática en el sujeto a un nivel mayor que 30 micromolar. También se describe en la presente descripción un profármaco de uridina para su uso en el tratamiento de un trastorno genético de la glicosilación en un sujeto, en donde el profármaco de uridina se administra al sujeto en una cantidad suficiente para elevar la uridina plasmática en el sujeto a un nivel mayor que 30 micromolar. También se describe en la presente descripción el uso de un profármaco de uridina en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno genético de la glicosilación en un sujeto, en donde el medicamento se formula para la administración en una cantidad suficiente para elevar la uridina plasmática en el sujeto a un nivel mayor que 30 micromolar. También se describe en la presente descripción una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un trastorno genético de la glicosilación en un sujeto, la composición que comprende un profármaco de uridina en una cantidad suficiente para elevar la uridina plasmática en el sujeto a un nivel mayor que 30 micromolar.

Descripción detallada del invento

En enfermedades con un defecto en una vía en la que se produce una reacción de glicosilación que implica un azúcar UDP (o en el caso del ácido siálico, un azúcar de citidina monofosfato (CMP)), la producción del azúcar nucleotídico deficiente (pirimidina-fosfo-azúcar) mediante de la actividad enzimática residual, pero inadecuada, aumenta con la carga de precursores, es decir, aumenta el trifosfato de uridina intracelular (UTP) y el azúcar específico o su precursor, para formar un aumento de concentraciones intracelulares del azúcar UDP.

Se requieren concentraciones de uridina extracelular suficientes para aumentar los azúcares intracelulares UTP y UDP, y están en el intervalo de concentración en estado estacionario >30 micromolar, ventajosamente >50 micromolar mientras que al mismo tiempo aumenta la disponibilidad del azúcar específico. La disponibilidad de azúcar se puede aumentar ya sea mediante la administración del azúcar específico o un precursor que se convierte eficientemente en él, o mediante la inhibición de las vías que se implican en la degradación del azúcar, o tanto administrando un azúcar como un precursor y bloqueando las vías de degradación.

La uridina se administra ventajosamente a pacientes en forma de un profármaco biodisponible por vía oral que, de acuerdo con la presente invención, es triacetato de uridina (2', 3', 5'-tri-O-acetiluridina). Una dosis única apropiada está en el intervalo de 2 a 10 gramos, que se administra de una a cuatro veces diarias dependiendo de la necesidad y la respuesta.

Se administran los azúcares específicos, ejemplos de los cuales son glucosamina, N-acetilglucosamina, galactosa, N-acetilgalactosa, manosa, o N-acetilgalactosa, precursores de estos u otros azúcares relevantes, o inhibidores de su catabolismo, en dosis suficientes para elevar su nivel de concentración intracelular en tejidos que se afectan por el trastorno específico de la glicosilación.

El CDG a menudo afecta el desarrollo y la función del cerebro, pero también afecta con frecuencia a los órganos periféricos. Una amplia variedad de síntomas se puede causar por trastornos de la glicosilación, que incluyen retrasos en el desarrollo (tanto cognitivos como físicos), convulsiones, ataxia, hipotonía, convulsiones, problemas de la retina, anomalías hepáticas que incluyen fibrosis, hematopoyesis deficiente, y malformaciones estructurales. El diagnóstico definitivo requiere generalmente la identificación de una mutación patógena en una vía de glicosilación, que proporciona la información que se requiere para determinar si es probable que la carga de uridina sea beneficiosa.

Los CDG se han dividido clásicamente en dos grupos principales en base a el diagnóstico mediante el uso de patrones de glicosilación de transferrina. El CDG de Tipo I afecta las primeras etapas en la síntesis de oligosacáridos, producción de oligosacáridos ligados a lípidos en el retículo endoplásmico. Los trastornos de la glicosilación de Tipo II comprenden defectos en la glicosilación que ocurre después de que se añaden glucanos a las proteínas, y afectan la elongación, el recorte y el procesamiento posterior de los glucanos que se unen. Más recientemente, se han identificado los CDG que no encajan en ninguna de estas categorías, lo que afecta la glicosilación de las proteínas sin glucanos. Ver Freeze H (2013) JBC 288(210):6936-6945, y las referencias que se citan en esa descripción. Marquardt T y otros (European Journal of Pediatrics (2003), 162:359-379) describen las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de los CDG.

Los precursores de pirimidina-fosfo-azúcar se implican en subconjuntos de los CDG tanto de Tipo I como de Tipo II, y en trastornos de la glicosilación que no entran en ninguna de estas categorías que se denominarán en la presente descripción como trastornos de la glicosilación de Tipo III. (El CDG de "Tipo I" y el CDG de "Tipo II" son nombres que se reconocen en la técnica para estas categorías de CDG, mientras que el nombre CDG de "Tipo III" se usa en este documento por conveniencia). La deficiencia de PGM (ver más abajo y el ejemplo 3) y la deficiencia de GPT (ver ejemplo 4) son ejemplos de los CDG de Tipo II. La miopatía por GNE (ver más abajo y el ejemplo 2) es principalmente un CDG de Tipo II, pero también se extiende al CDG de Tipo III.

La dosis típica para los profármacos de uridina en general y el triacetato de uridina en particular es una cantidad suficiente para alcanzar una concentración promedio en el plasma en el estado estacionario >30 micromolar, pero

pueden ser necesarios niveles tan altos como aproximadamente 50 micromolar (por ejemplo, de 45 a 55 micromolar) para algunos pacientes difíciles. Las dosis apropiadas de triacetato de uridina para alcanzar la uridina en el plasma en el estado estacionario >30 micromolar son de 0,5 a 5 gramos por metro cuadrado del área de superficie corporal (BSA), ventajosamente de 1,5 a 3 gramos por metro cuadrado de BSA. La BSA se determina mediante el uso de tablas o fórmulas de dosificación de fármacos estándar, mediante el uso del peso corporal, la altura, el sexo y la edad como variables de entrada. Las dosis se administran por vía oral de una a cuatro veces por día, aproximadamente uniformemente espaciadas durante las 24 horas del día.

La característica distintiva de los CDG que se tratan beneficiosamente con un precursor de uridina y un azúcar o un precursor de azúcar son aquellos en los que la lesión bioquímica comprende una deficiencia en la producción o disponibilidad (que incluye los déficits de transporte que reducen la entrega del azúcar nucleotídico de pirimidina al retículo endoplásmico) de un azúcar nucleotídico de pirimidina, o aquellos en los que la actividad enzimática que usa un azúcar nucleotídico de pirimidina como sustrato es baja y, por lo tanto contribuye a la patogénesis de la enfermedad.

La glucosamina (UDP-N-acetil)-2-epimerasa/N-acetilmanosamina quinasa (GNE) es una enzima que se implica en la síntesis de ácido siálico, un azúcar que se encuentra en muchas glicoproteínas. La miopatía por GNE, o la miopatía hereditaria por cuerpos de inclusión es causada por un defecto en la producción de ácido siálico, un precursor de la síntesis de sialoglicoconjugados. El ácido siálico exógeno (o profármacos o precursores de ácido siálico tal como manosamina o N-acetilmanosamina) se está probando como tratamiento, sin pasar por el defecto enzimático. Los agentes y métodos de esta descripción aumentan la eficacia del ácido siálico exógeno mediante el aumento los nucleótidos de pirimidina intracelulares, que incluyen el trifosfato de citidina (CTP), que se deriva del trifosfato de uridina (UTP). El aumento de CTP intracelular mejora la eficiencia de la conversión de ácido siálico exógeno en ácido siálico-CMP, el azúcar nucleotídico que se usa para la transferencia de ácido siálico a oligosacáridos en crecimiento. Las dosis apropiadas de ácido siálico o N-acetilmanosamina para el tratamiento de la miopatía por GNE son de 3 a 10 gramos por día, dependiendo de la gravedad de la lesión molecular y el tamaño del paciente.

La deficiencia de fosfoglucomutasa-1 (PGM-1) es un CDG que implica una producción insuficiente de galactosa, con síntomas multisistémicos que pueden incluir retraso del crecimiento, malformaciones como paladar hendido, hipoglucemia, y disfunción hepática y cardíaca. Para el tratamiento se usa galactosa suplementaria en dosis de 0,5 a 1 g/kg por día, con resolución parcial de algunos síntomas. El triacetato de uridina que se administra simultáneamente con galactosa aumenta la eficacia terapéutica de la galactosa en esta enfermedad.

Varios CDG conocidos presentan defectos en la síntesis y el procesamiento de N-glicanos. Los CDG de Tipo II a menudo se asocian con retrasos en el desarrollo, hipotonía, convulsiones, y disfunción orgánica. Para estos CDG de Tipo II que incluyen la deficiencia de CPT, la N-acetilglucosamina es un tratamiento potencial, dado en dosis de hasta 200 mg/kg/día. En estos pacientes, el triacetato de uridina se coadministra con N-acetilglucosamina para potenciar su eficacia en la restauración de la síntesis y el procesamiento de N-glicanos.

En otros trastornos de la glicosilación en los que la producción, utilización, transporte o disponibilidad de un azúcar nucleotídico de pirimidina contribuye a la patogénesis de la enfermedad, se administra el triacetato de uridina para potenciar la eficacia del monosacárido particular que se considera apropiado para ese CDG específico, y el monosacárido se administra en dosis diarias que se consideren apropiadas para ello como monoterapia.

El sujeto que se puede tratar de acuerdo con esta invención es cualquier animal, ya sea vertebrado o invertebrado, pero es preferentemente un sujeto mamífero que incluye un sujeto humano.

La invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos, que ilustran, pero no limitan la invención que se describe en la presente descripción.

Ejemplos

Ejemplo 1: Tratamiento de un CDG con Triacetato de uridina

Un paciente que muestra retrasos en el desarrollo se diagnostica con un trastorno congénito de la glicosilación mediante la detección de una mutación que afecta la glicosilación mediante la reducción de la disponibilidad de uridina-difosfo azúcar, que se corrobora por mediciones bioquímicas en células del paciente. El paciente se trata con triacetato de uridina oral a una dosis de 2 gramos por metro cuadrado del área de superficie corporal, que se administra tres veces por día. El paciente responde al tratamiento, que muestra medidas bioquímicas de mejora de la glicosilación de proteínas y mejoras simultáneas en la condición clínica.

Ejemplo 2: Miopatía por GNE

Un paciente que muestra debilidad muscular distal progresiva, con inclusiones de vacuolas y filamentos en una biopsia muscular, se diagnostica con miopatía por GNE mediante la prueba de mutaciones en GNE, que resulta en una síntesis deficiente de ácido siálico endógeno. El paciente se trata con N-acetilmanosamina oral a una dosis de 3

a 10 gramos por día. El paciente también se trata con triacetato de uridina a una dosificación de 2 gramos por metro cuadrado del área de superficie corporal que se administra dos veces por día. El triacetato de uridina mejora la respuesta clínica más allá de la que se alcanza solo con N-acetilmanosamina.

Ejemplo 3: Deficiencia de fosfoglucomutasa-1 (CDG de Tipo II)

Un paciente con una enfermedad multisistémica compatible con la deficiencia de fosfoglucomutasa recibe un diagnóstico definitivo mediante la detección de la transferencia deficiente de la glicosilación y una mutación en PGM-1. El paciente se trata con 1 gramo/kg de d-galactosa por día, y con triacetato de uridina a una dosificación de 2 gramos por metro cuadrado del área de superficie corporal que se administra dos veces por día. El triacetato de uridina mejora la respuesta clínica más allá de la que se alcanza solo con d- galactosa.

Ejemplo 4: UDP-GlcNAc: deficiencia de dolicol fosfato N-acetil-glucosamina-1 fosfato transferasa (GPT) (CDG de Tipo II)

Un paciente que muestra hipotonía grave, convulsiones médicamente intratables, retraso en el desarrollo y microcefalia se diagnostica con una deficiencia de la actividad de la enzima GPT, un CDG de Tipo II, mediante la detección de una mutación en su gen codificador DPAGT-1. (La "GPT" es la enzima dolicol fosfato N-acetil-glucosamina-1 fosfato transferasa; el "DPAGT-1" es el gen que codifica para GPT). El paciente se trata con N-acetilglucosamina a una dosis de 200 mg/kg por día. El paciente también se trata con triacetato de uridina a una dosificación de 2 gramos por metro cuadrado del área de superficie corporal que se administra dos veces por día. El triacetato de uridina mejora la respuesta clínica más allá de la que se alcanza solo con N-acetilglucosamina.

REIVINDICACIONES

1. Un profármaco de uridina para su uso en el tratamiento de un trastorno genético de la glicosilación en un sujeto, en donde dicho tratamiento comprende la administración del profármaco de uridina al sujeto en una cantidad suficiente para elevar la uridina plasmática en el sujeto a un nivel mayor que 30 micromolar; en donde el profármaco de uridina es triacetato de uridina; y en donde:

   (a) dicho tratamiento comprende la administración del profármaco de uridina en una o más dosis de 0,5 a 5 gramos del profármaco de uridina por metro cuadrado del área de superficie corporal; en donde opcionalmente la dosis de profármaco de uridina es de 1,5 a 3 gramos por metro del área de superficie corporal;
   (b) el profármaco de uridina se formula para la administración en una o más dosis de 0,5 a 5 gramos del profármaco de uridina por metro cuadrado del área de superficie corporal; en donde opcionalmente la dosis de profármaco de uridina es de 1,5 a 3 gramos por metro del área de superficie corporal; o
   (c) dicho tratamiento comprende la administración del profármaco de uridina en una o más dosis de 2 a 10 gramos.

2. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un trastorno genético de la glicosilación en un sujeto, la composición comprende un profármaco de uridina en una cantidad suficiente para elevar la uridina plasmática en el sujeto a un nivel mayor que 30 micromolar; en donde el profármaco de uridina es triacetato de uridina; y en donde:

   (a) dicho tratamiento comprende la administración de la composición farmacéutica en una o más dosis de 0,5 a 5 gramos del profármaco de uridina por metro cuadrado del área de superficie corporal; en donde opcionalmente la dosis del profármaco de uridina es de 1,5 a 3 gramos por metro cuadrado del área de superficie corporal;
   (b) la composición farmacéutica se formula para la administración en una o más dosis de 0,5 a 5 gramos del profármaco de uridina por metro cuadrado del área de superficie corporal; en donde opcionalmente la dosis del profármaco de uridina es de 1,5 a 3 gramos por metro cuadrado del área de superficie corporal; o
   (c) dicho tratamiento comprende la administración del profármaco de uridina en una o más dosis de 2 a 10 gramos.

3. El profármaco de uridina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el trastorno genético de la glicosilación es un trastorno congénito de la glicosilación de Tipo II.

4. El profármaco de uridina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el trastorno genético de la glicosilación es un trastorno congénito de la glicosilación de Tipo I o un trastorno congénito de la glicosilación de Tipo III.

5. El profármaco de uridina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho tratamiento comprende la administración del triacetato de uridina en una, dos, tres, o cuatro dosis diarias.

6. El profármaco de uridina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el nivel de uridina plasmática en el sujeto es de 45 micromolar a 55 micromolar.

7. El profármaco de uridina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sujeto es un sujeto humano.

8. El profármaco de uridina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho tratamiento comprende además la administración de una cantidad efectiva de un azúcar específico, cuya transferencia es defectuosa en el trastorno de la glicosilación.

9. El profármaco de uridina para su uso o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el trastorno de la glicosilación es una miopatía GNE y el azúcar específico es ácido siálico, manosamina, o N-acetilmanosamina; o el trastorno de la glicosilación es una deficiencia de PGM-1 y el azúcar específico es d-galactosa; o el trastorno de la glicosilación es la deficiencia de GPT y el azúcar específico es N-acetilglucosamina.