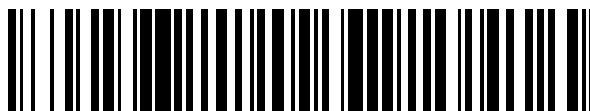


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 918 548**

51 Int. Cl.:

A61K 31/502 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2017 PCT/EP2017/001284**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2018 WO18082814**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2017 E 17803774 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2022 EP 3534904**

54 Título: **Uso de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona en el tratamiento de esclerosis múltiple progresiva crónica**

30 Prioridad:

07.11.2016 EP 16002355

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

18.07.2022

73 Titular/es:

**METRIOPHARM AG (100.0%)
Europaallee 41
8021 Zürich, CH**

72 Inventor/es:

**BRYSCH, WOLFGANG;
KAISER, ASTRID;
VAN LAAK, CLAUDIA;
LUDESCHER, BEATE;
SHAH, MALIHA y
VON WEGERER, JÖRG**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 918 548 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

Uso de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona en el tratamiento de esclerosis múltiple progresiva crónica

5 La presente invención se refiere al uso de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o compuestos relacionados, incluidas composiciones y combinaciones que contienen 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado en el tratamiento de cursos progresivos crónicos de esclerosis múltiple, en particular en el tratamiento de esclerosis múltiple progresiva primaria y esclerosis múltiple progresiva secundaria.

La invención se refiere en particular al uso de la sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona para dichos fines.

Antecedentes de la invención

10 Esclerosis múltiple (MS "Multiple Sclerosis") es un término genérico para la enfermedad desmielinizante más frecuente del sistema nervioso central (CNS "Central Nervous System") en seres humanos. El patrón de la enfermedad es muy variable entre los pacientes. Sin embargo, existen dos variantes principales que difieren ampliamente en su fisiopatología y manifestación clínica. La primera variante es la esclerosis múltiple recurrente-remitente (RRMS "Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis"), que representa aproximadamente el 80 % de todas las incidencias, y la segunda variante son las formas progresivas crónicas de esclerosis múltiple, que se subdividen en esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS "Primary Progressive Multiple Sclerosis") y esclerosis múltiple progresiva secundaria (SPMS "Secondary Progressive Multiple Sclerosis"). En la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados, 10ª Revisión (ICD-10-GM, Modificación Alemana, Versión 2017, DIMDI 23 Sep. 2016) RRMS, PPMS y SPMS se clasifican como G35.1, G35.2 y G35.3, respectivamente. La PPMS representa aproximadamente entre el 10 y el 20 % de todos los casos de MS. Existe una controversia en curso sobre si la RRMS y la PPMS/SPMS son en realidad dos enfermedades diferentes que solo casualmente pueden manifestarse juntas compartiendo una serie de características fisiopatológicas comunes pero que se diferencian claramente en otras.

15 La RRMS se caracteriza por la incidencia de exacerbaciones agudas impredecibles (recaídas) en el curso de la enfermedad, seguidas de fases de recuperación al nivel básico anterior de la enfermedad, a menudo de recuperación completa (remisión). Los intervalos entre las recaídas suelen acortarse cuanto más tiempo se padece esta enfermedad. 20 En la mayoría de los casos, la RRMS comienza con un síndrome clínicamente aislado (CIS "Clinically Isolated Syndrome"). Un CIS representa un ataque en un sistema de órganos probablemente debido a la desmielinización. Entre el 30 y el 70 % de las personas que experimentan un ataque de CIS desarrollan posteriormente SM.

25 La PPMS se caracteriza clínicamente por la acumulación de discapacidad neurológica sin una recuperación inequívoca (como revisan Pérez Cerdá et al., 2016, *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders* 1:9). El progreso de la enfermedad en la PPMS es más insidioso y sutil que en la RRMS con recaídas claramente definidas. Hay una atrofia neuronal característica debido a una degeneración tipo Walleriana, causada por desmielinización y daño oxidativo neurodegenerativo del axón. El inicio característico de los síntomas clínicos en pacientes con PPMS es alrededor de los 40 años de edad. La PPMS es desproporcionadamente más frecuente en poblaciones relativamente resistentes a la SM (africanos, orientales) y desproporcionadamente más frecuente en hombres. Mientras que, en general, la relación entre mujeres y hombres que padecen SM es de aproximadamente 3 a 1, la relación en PPMS es de aproximadamente 1 a 1.

30 La SPMS se diagnostica después de que una RRMS previa deja de desarrollar períodos de recaída durante un mínimo de 3 meses y se produce un deterioro continuo de los síntomas clínicos. Los síntomas de SPMS son sustancialmente los mismos que los de PPMS, aunque pueden diferir cuantitativamente. Por lo tanto, la mayoría de los médicos consideran la SPMS y la PPMS como la misma enfermedad, diferenciando principalmente si hubo una fase previa de RRMS o no. La diferencia de edad con respecto al inicio de RRMS y SPMS suele ser de unos 10 años, sin embargo, el cambio de RRMS a SPMS ocurre aproximadamente a la misma edad en que la PPMS generalmente se manifiesta (como revisan Antel et al., 2012, *Acta Neuropathol.* 123: 627-638).

35 Clínicamente, el tiempo hasta la discapacidad no depende de la tasa de recaídas, su frecuencia o gravedad en PPMS/SPMS. En los estudios inmunológicos de PPMS/SPMS realizados en muestras de sangre o líquido cefalorraquídeo (CSF "Cerebrospinal Fluid") de pacientes, se demostró que los niveles de moléculas de adhesión, expresión de citoquinas y receptores de quimioquinas en pacientes con PPMS eran comparables a los de los controles sanos, en contraste con los pacientes con RRMS con niveles fisiopatológicamente alterados. Al utilizar micromatrices de antígenos, se pudieron identificar firmas de anticuerpos séricos significativamente diferentes en RRMS y SPMS. 40 En SPMS, el 46 % de los anticuerpos expresados de manera significativamente diferente estaban regulados negativamente en comparación con los controles sanos, mientras que en RRMS, el 96 % de los anticuerpos expresados diferencialmente estaban regulados positivamente. En RRMS se pudo observar una marcada respuesta inmune frente a HSP 60 o HSP 70 que falta en PPMS o SPMS. Además, la producción de óxido nítrico (la especie de nitrógeno reactiva más importante que provoca estrés oxidativo en las células) está elevada en los pacientes con PPMS. El N-acetil-aspartato (NAA), un marcador establecido de la integridad neuronal, está notablemente reducido en pacientes con PPMS, en comparación con los controles (cf. Antel et al., 2012). Sin embargo, Matsushita et al. (PLOS ONE, abril de 2013, Vol. 8(4): e61835) encontraron distintas alteraciones de citoquinas/quimioquinas en el CSF al comparar RRMS y PPMS. En la PPMS, el aumento de los niveles de CCL4 (quimiocina 4 con motivo C-C, a veces

también denominada proteína inflamatoria de macrófagos-1 β) y CXCL10 (quimiocina 10 con motivo C-X-C, también conocida como proteína 10 inducida por interferón gamma o citocina B10 pequeña inducible) refleja una inflamación de bajo grado en curso en el sistema nervioso central mientras que en RRMS solo se detectó una leve elevación de citocinas/quimiocinas proinflamatorias en la recaída.

5 Aunque existe una amplia variabilidad, la incidencia de tipos de lesiones cerebrales focales parece estar reducida en pacientes con PPMS, en comparación con pacientes con RRMS. Por el contrario, una carga lesional comparativamente mayor en la médula espinal parece ser típica de la PPMS y la SPMS. La atrofia neuronal en todo el cerebro y la materia gris es significativamente más fuerte en los pacientes con PPMS. La atrofia de la materia gris es un rasgo temprano característico en la PPMS. Las señales respectivas son más fuertes en imágenes de
10 transferencia de magnetización, imágenes con tensor de difusión y espectroscopia por resonancia magnética de protón en pacientes con PPMS. Las lesiones desmielinizantes activas de sustancia blanca caracterizadas por la presencia de abundantes macrófagos con productos de degradación temprana de mielina citoplásmica en el borde de la lesión se observan con mayor frecuencia en pacientes con RRMS que en pacientes con PPMS. Los vasos con inflamación perivascular en PPMS/SPMS carecen de fuga de la barrera hematoencefálica y/o expresión de marcadores asociados con una mayor permeabilidad endotelial. Esto se refleja en menos lesiones realizadas con gadolinio (cf. Antel et al.,
15 2012). El menor grado de inflamación en PPMS/SPMS conduce a una compartimentación en el CNS, p.ej. agregados inflamatorios meníngeos (tipo folículos linfáticos).

Se ha podido demostrar que el estrés oxidativo crónico en PPMS/SPMS causa una lesión mitocondrial en las neuronas del CNS. En consecuencia, se ha podido observar con el tiempo una delección del ADN mitocondrial, un síntoma que
20 también se encuentra en otras enfermedades neurodegenerativas clásicas. Esto conlleva un aumento de la deficiencia energética y una amplificación de la lesión oxidativa. A largo plazo, se agota la capacidad de reserva del CNS. Se ha observado una acumulación creciente de hierro con el envejecimiento. Estos iones de hierro se liberan de las lesiones desmielinizantes y contribuyen a una mayor lesión oxidativa. Una consecuencia de la lesión por estrés oxidativo y la neurodegeneración puede ser una activación de microglía en PPMS/SPMS, que no ocurre en este grado en RRMS
25 (cf. Pérez Cerdá et al., 2016). Sin embargo, el papel de la microglía en PPMS/SPMS todavía sigue siendo objeto de controversia en la bibliografía. La remielinización de los axones desmielinizados ocurre regularmente en la RRMS, restableciendo así la funcionalidad de los músculos afectados. Esto corresponde a un período de remisión en el curso de la enfermedad. Sin embargo, en PPMS/SPMS la remielinización no ocurre o solo de forma incompleta. Por lo tanto, la inflamación disminuye con la duración de la enfermedad mientras continúa la neurodegeneración. Allí, los axones afectados aparecen más pálidos que los axones normalmente mielinizados de la sustancia blanca debido a la reducción de los axones y las vainas de mielina más delgadas. Las lesiones completamente mielinizadas (placas de sombra) son relativamente raras en la PPMS/SPMS y representan solo aprox. 20 % de las lesiones (cf. Pérez Cerdá et al., 2016). En conjunto, el número reducido de nuevas lesiones inflamatorias, el aumento de la atrofia y las anomalías difusas de la sustancia blanca indican un predominio de los mecanismos neurodegenerativos en la PPMS/SPMS (Antel et al., 2012). Sin embargo, la inflamación es significativamente menos marcada en la PPMS/SPMS, aunque la
30 apariencia clínica de la enfermedad en el paciente pueda ser más grave. Simplificando demasiado, podría decirse que los síntomas de la RRMS son principalmente inflamatorios, mientras que los síntomas de la PPMS/SPMS son predominantemente neurodegenerativos. Por lo tanto, mecanismos fisiopatológicos sustancialmente diferentes están involucrados en ambas formas de SM, lo que requiere diferentes enfoques de terapia farmacológica. Por lo tanto, es comprensible que principalmente los fármacos antiinflamatorios o inmunosupresores eficaces en el tratamiento de la RRMS muestren solo resultados deficientes o nulos en el tratamiento de la PPMS/SPMS.
40

Desde el punto de vista del médico, la PPMS/SPMS se caracterizan principalmente por una discapacidad creciente y continua en el curso de la enfermedad. La denominada Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS "Expanded Disability Status Scale"), originalmente presentada por Kurtzke (Neurology 1983 Nov; 33(11): 1444-52), se
45 usa comúnmente como escala ordinal para calificar el grado de deterioro neurológico: p.ej. una EDSS > 6 significa que se requiere al menos un apoyo bilateral constante (bastón, muletas o aparatos ortopédicos) para caminar 20 metros sin descansar (EDSS 6,5). El aumento medio anualizado de EDSS asciende a 0,25 puntos (0,5 en 2 años) en pacientes con SPMS y a 0,35 puntos en pacientes con PPMS (Stellmann et al., PLOS ONE, marzo de 2014, Vol.9(3): e92761). Sin embargo, en el paciente individual, la unidad más pequeña de graduación en la EDSS es de 0,5 puntos.

50 Solo un fármaco ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de la PPMS. El anticuerpo monoclonal anti-CD-20 ocrelizumab está dirigido contra las células B. Muestra un éxito moderado, pero tiene fuertes acciones inmunosupresoras que desencadenan los conocidos efectos secundarios no deseados de los medicamentos inmunosupresores. Por lo demás, solo se prescriben medicamentos para el tratamiento de los síntomas. Las terapias inmunomoduladoras convencionales como el interferón beta y el acetato de glatiramer son ineficaces. Por lo tanto,
55 existe una gran necesidad médica de un fármaco que efectúe una mejora sustancial en el curso de la enfermedad de PPMS/SPMS. Sorprendentemente, se ha encontrado que una administración sistémica de la sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona mostró un excelente efecto en el tratamiento de PPMS/SPMS, como se especificará en detalle en el Ejemplo 1.

60 De acuerdo con los esquemas de terapia recomendados para la esclerosis múltiple proporcionados por la directriz actualmente vigente (válida hasta septiembre de 2017) para el diagnóstico y la terapia de la esclerosis múltiple publicada por la Sociedad Alemana de Neurología (Gold 2014; DGN: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie) se recomiendan varios medicamentos para el tratamiento de la SM, dependiendo del tipo, del estado y de

la gravedad de la enfermedad. Las sugerencias terapéuticas incluyen, entre otras, la administración de acetato de glatiramer, interferón beta 1a, interferón beta 1b, PEG interferón beta 1a, alemtuzumab, fingolimod, natalizumab, dimetilfumarato, teriflunomida, mitoxantrona, ciclofosfamida y/o metilprednisolona, separación de plasma y métodos experimentales. Cuando se trata de SPMS sin recaídas adicionales, las únicas sugerencias de terapia son los medicamentos citostáticos mitoxantrona y ciclofosfamida.

Aunque los corticosteroides, como p.ej. dexametasona o metilprednisolona han demostrado ser eficaces en distintos modelos de enfermedades en animales y, por lo tanto, se utilizan como controles positivos (cf. Ejemplo 1, 2 y 3) no se recomienda su uso para el tratamiento a largo plazo en seres humanos debido a la habituación y las reacciones adversas. Por lo tanto, metilprednisolona se recomienda para el tratamiento de estados activos de esclerosis múltiple únicamente en el ámbito de las recaídas. No se recomienda para tratar PPMS/SPMS.

La mitoxantrona es un fármaco inmunosupresor con una serie de efectos secundarios graves, en particular la supresión de la médula ósea y, por lo tanto, muchas contraindicaciones que incluyen, entre otras, infecciones virales y bacterianas, enfermedades cardíacas, rendimiento insuficiente del hígado o los riñones, neutropenia, etc. Además, la mitoxantrona no está permitida durante el embarazo y la lactancia, incluso el padre y la madre deben interrumpir su administración al menos 6 meses antes de la procreación. Aparte de eso, a menudo conduce a la infertilidad tanto en hombres como en mujeres. Debido a este perfil de riesgo tan desfavorable, se ha establecido una dosis máxima de por vida para la mitoxantrona. El fármaco tampoco se debe administrar en formas tardías/graves de la enfermedad (EDSS > 6), retirando así incluso esta terapia desventajosa a esos pacientes. La mitoxantrona también tiene un impacto negativo en la eficacia de las vacunas. La mitoxantrona debe administrarse por vía intravenosa, por lo que requiere un tratamiento al menos ambulatorio.

La ciclofosfamida podría utilizarse en casos únicos de evolución grave de la enfermedad cuando ningún otro tratamiento —incluida la mitoxantrona— muestre ningún efecto estabilizador o al menos desacelerador. La ciclofosfamida actualmente no está aprobada para el tratamiento de la SM, pero se usa en tratamientos individualizados. Las reacciones adversas y las contraindicaciones son comparables a las descritas anteriormente para la mitoxantrona.

Tanto la mitoxantrona como la ciclofosfamida muestran solo una eficacia limitada para desacelerar la progresión de la enfermedad y, por lo tanto, la progresión de las incapacidades en la SPMS. No se mostró ninguna mejora en los pacientes con PPMS. Además, ni Gold (2014) ni otras guías relevantes (Birnbbaum 2013: Multiple Sclerosis: Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment, 2ª ed., OANL; Willis 2016: BMJ Best Practice: Multiple sclerosis, actualizado el 26 de enero de 2016) proporcionan sugerencias terapéuticas para la PPMS.

La 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona pertenece a la clase farmacéutica de las ftalazindionas. Los compuestos de esta clase son conocidos por sus acciones antiinflamatorias beneficiosas. La 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona también se conoce con los nombres de 3-aminofthalhidrazida y luminol. El luminol se hizo conocido por sus propiedades quimioluminiscentes. Se aplica ampliamente en ensayos de diagnóstico como medio de detección y en medicina forense, por ejemplo, para rastrear manchas de sangre. En medicina, la 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona se ha desarrollado en forma de sal de sodio. Se ha descrito su uso para una amplia gama de trastornos inflamatorios agudos y crónicos, incluyendo entre otros infecciones agudas de origen bacteriano y viral, particularmente del tracto intestinal, hepatitis B y C, gastroenteritis, inflamaciones tales como prostatitis, endometriosis, inflamación de garganta, asma bronquial, neumonía, periodontitis, pielonefritis y enfermedades autoinmunes tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso y esclerodermia. Además, sigue habiendo una larga lista de indicaciones en la bibliografía científica y de patentes en cuyo tratamiento supuestamente se probó 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o al menos se sugirió un uso beneficioso (cf. documentos WO 2004/041169; WO 2007/018546; WO 2012/127441).

En los documentos WO 2011/107295 y WO 2010/082858 se ha sugerido el uso de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado en el tratamiento de las fases agudas de la SM, respectivamente, la RRMS, además se ha mencionado en los documentos WO 2016/096143, WO 2004/041169, US 7759337 y WO 2007/018546 en el ámbito de largas listas de enfermedades inflamatorias, respectivamente autoinmunes. No se proporciona evidencia experimental de eficacia en la SM (RRMS). Trinitatskii (2003 Lechashchii Vrach, N6-C27) investigó el efecto de la sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona sobre varios parámetros bioquímicos, en particular, citoquinas específicas y receptores que expresan citoquinas relacionados con ellas en pacientes en fase aguda de RRMS cuando se administró como una terapia adicional a una terapia estándar. La terapia estándar ahí se compuso de la siguiente manera: Moxidol (un antioxidante con una estructura comparable a la piridoxina), nootrópicos, clorhidrato de piridoxina y un relajante muscular (baclofeno o detrusitol). Los resultados, particularmente la regulación a la baja de TNF-alfa, fueron al menos prometedores, aunque estos resultados estaban relacionados solamente con la fase aguda en el curso de las recaídas. Los tratamientos eficaces de diversas indicaciones se refieren principalmente a una dosis de 100 mg de la sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona administrados por vía intramuscular, oral o como supositorio, diariamente o cada dos días (cf. Trinitatskii 2003, documentos WO 2010/082858, WO 2007/018546, WO 2016/096143). La sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona es conocida como un principio activo con un gran potencial inmunomodulador y antiinflamatorio. Los síntomas de RRMS son principalmente inflamatorios, sin embargo, PPMS y SPMS se basan en diferentes mecanismos como se ha descrito anteriormente. En una presentación de póster, Qiang et al. (Neuroscience, 17 noviembre 2008, Program#/Poster#: 312.3) sugieren que la sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona podría prevenir el daño neuronal en enfermedades neurodegenerativas asociadas

con acumulación de varias proteínas anormales si se administra en bajas concentraciones in vitro. Sin embargo, cuando se administraba la sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona en concentraciones más altas, se activaba la apoptosis, lo que provocaba un efecto contrario.

5 Sin embargo, todavía no se ha descrito un tratamiento eficaz de la PPMS/SPMS con 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado, ni de forma independiente ni en combinación con otros enfoques terapéuticos.

Sumario de la invención

10 Un tratamiento eficaz de PPMS/SPMS es un tratamiento que cura completamente la enfermedad, detiene el aumento de la discapacidad en el curso de la enfermedad o al menos desacelera significativamente el aumento de la discapacidad en el curso de la enfermedad. Por lo tanto, un tratamiento eficaz de PPMS/SPMS generalmente se asocia con una mejora sustancial en el curso de la enfermedad. Como existe una gran necesidad médica de un fármaco que efectúe una mejora sustancial en el curso de la enfermedad de PPMS/SPMS, el fin de esta invención era proporcionar tal fármaco.

15 Un fármaco que produce una mejora sustancial en el curso de la enfermedad de PPMS/SPMS aún puede variar en eficacia según la dosis, la forma de administración y la frecuencia. Por lo tanto, tareas adicionales de esta invención fueron proporcionar formas de dosificación y formas farmacéuticas, así como regímenes de tratamiento que permitieran una mayor eficacia de un fármaco administrado para una mejora sustancial en el curso de la enfermedad de PPMS/SPMS.

Además, el fin de esta invención era proporcionar un método de tratamiento para PPMS/SPMS.

20 Sorprendentemente, se ha encontrado dentro del alcance de un modelo animal que imita la PPMS (cf. Ejemplo 1) que una administración sistémica de la sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona mostró un efecto excelente en el curso de la enfermedad, en particular la dosis de 4,5 mg/kg, que fue mayor que las dosis que por lo general eran eficaces en otros modelos animales de experimentación (cf. Ejemplos 2 y 3). Estos resultados implican que 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o compuestos relacionados son eficaces en el tratamiento de PPMS/SPMS, en particular si se aplican en dosis más altas que las que se ha demostrado que son eficaces para otras indicaciones.

25 Por lo tanto, esta invención se refiere a 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o compuestos relacionados para uso en el tratamiento de formas progresivas crónicas de esclerosis múltiple, en particular en el tratamiento de esclerosis múltiple progresiva primaria y secundaria, es decir, PPMS y SPMS. En particular, la invención se refiere a la sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona para dicho uso.

30 La presente invención también se refiere al uso de composiciones y combinaciones que contienen 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o compuestos relacionados en el tratamiento de cursos progresivos crónicos de esclerosis múltiple, en particular en el tratamiento de esclerosis múltiple progresiva primaria y secundaria. La invención se refiere además a 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o compuestos relacionados para el tratamiento de PPMS/SPMS administrados según regímenes de tratamiento específicos, en particular la invención se refiere a la sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona para dicho uso. La invención también se refiere a un método para tratar PPMS/SPMS caracterizado por la administración de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o compuestos relacionados a un sujeto que lo necesite, preferiblemente la administración de la sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona.

35 Mientras que la mayoría de los medicamentos convencionales utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple tienen reacciones adversas graves, o al menos son problemáticos en el tratamiento a largo plazo, la 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o compuestos relacionados son bien tolerados y tienen un alto margen de seguridad con respecto a las dosis administradas. Además de las numerosas reacciones adversas graves relacionadas con los fármacos inmunosupresores utilizados para tratar SPMS, como p.ej. mitoxantrona o ciclofosfamida, estos fármacos también tienen semividas biológicas muy largas ilustradas en días o semanas. En contraste, la 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o sus compuestos relacionados, como se indica a continuación, tienen una semivida de varias horas, en detalle según el compuesto, la dosis y la formulación, pero lejos de días a semanas. Los fármacos inmunomoduladores utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple y en particular los fármacos citostáticos utilizados en el tratamiento de la SPMS requieren una estrecha vigilancia de los pacientes debido a su alto potencial tóxico, teratogénico y cancerígeno. La 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o compuestos relacionados ofrecen la posibilidad de tratar farmacéuticamente la PPMS, una enfermedad para la que hasta el momento no se dispone de un tratamiento eficaz. Se ha demostrado que la 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o compuestos relacionados son eficaces en otras enfermedades cuando se toman por vía oral, lo que proporciona una ventaja en comparación con las terapias existentes, p.ej. mitoxantrona y ciclofosfamida, que deben administrarse mediante inyecciones. Por lo tanto, se espera que se mejore la conformidad del paciente.

5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona y sus compuestos relacionados son moléculas pequeñas. Por lo tanto, el coste de producción es mucho más bajo que en el caso p.ej. de los fármacos biológicos y citostáticos.

55 Descripción detallada de la invención

Definiciones: A menos que se indique lo contrario, cualquier término técnico o científico utilizado en la presente

invención tiene el significado que un experto en la materia técnica pertinente le atribuirá. En el sentido de la presente solicitud de patente, los términos "medicina" y "médico" comprenden tanto la medicina humana como la veterinaria.

Según la solicitud, los términos "sustancia farmacéutica", "sustancia activa", "agente activo", "ingrediente activo" o "ingrediente farmacéutico activo" (API "Active Pharmaceutical Ingredient") se refieren a 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o compuestos relacionados con ella, si no se indica lo contrario.

Los términos "composición" o "composición farmacéutica" comprenden al menos un ingrediente activo en cualquier dosis y forma de dosificación definidas farmacológicamente aceptables junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, así como todos los agentes que se generan a partir de los ingredientes que se describen a continuación directamente o indirectamente como combinación, acumulación, complejo o cristal, o como consecuencia de otras reacciones o interacciones, así como opcionalmente al menos otro fármaco, como se indica a continuación.

El término "excipiente" se utiliza en esta solicitud para describir cualquier componente de una composición farmacéutica aparte del principio activo. La selección de excipientes adecuados depende de una variedad de factores, como la forma de dosificación, la dosis, la solubilidad deseada y la estabilidad de la composición.

Los términos "efecto", "efecto terapéutico", "acción", "acción terapéutica", "eficacia" y "efectividad" con respecto a la sustancia de la invención o a cualquier otra sustancia activa mencionada en la descripción se refieren a las consecuencias beneficiosas que ocurren causalmente en el organismo al que se le ha administrado dicha sustancia anteriormente.

De acuerdo con la invención, los términos "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de la sustancia de la invención que es suficientemente grande para causar un efecto beneficioso deseado en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Los términos "tratamiento" y "terapia" comprenden la administración de al menos la sustancia de la invención, sola o en combinación con al menos otro fármaco, independientemente del orden cronológico de la administración. Tal administración pretende mejorar sustancialmente el curso de la enfermedad de PPMS/SPMS ya sea curando completamente la enfermedad o deteniendo o desacelerando el aumento de la discapacidad durante el curso de la enfermedad.

Los términos "sujeto" y "paciente" comprenden individuos que padecen síntomas de enfermedad o discapacidades relacionadas con PPMS/SPMS en los que el diagnóstico PPMS o SPMS se aprueba o se sospecha. Los individuos son mamíferos, en particular seres humanos.

Dosificación y administración: La dosificación eficaz del ingrediente activo puede variar dependiendo de los compuestos y composiciones particulares empleados, el modo de administración, la afección que se está tratando y la gravedad de la afección que se está tratando.

Modelos animales experimentales, p.ej. sobre la artritis reumatoide y la respuesta de citoquinas inducida por LPS (Ejemplos 2 y 3), mostró dosis eficaces de la sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona dentro del intervalo de 0,5 a 1 mg/kg por día cuando se aplica por vía intraperitoneal (i.p.). Contrariamente a los ejemplos 2 y 3, en el modelo experimental para PPMS (Ejemplo 1) la dosis más eficaz fue de 4,5 mg/kg. Sin embargo, también hubo una ligera tendencia a la mejora en los grupos de menores dosis. Se han descrito principalmente dosis eficaces en pacientes humanos que varían de 50 mg a 100 mg, independientemente de la indicación y el método de administración cuando se aplican diariamente (véase arriba).

Por lo tanto, una dosis eficaz de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindionas o de un compuesto relacionado para tratar PPMS/SPMS en un sujeto que lo necesite se encuentra entre 50 mg y 1200 mg por día, preferiblemente entre 100 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 200 y 800 mg, lo más preferiblemente entre 300 mg y 600 mg.

En una realización de la invención, el ingrediente activo debe administrarse una o más veces al día durante al menos 2 semanas, preferiblemente durante al menos 1 mes, preferiblemente durante al menos 3 meses, preferiblemente durante al menos 6 meses, preferiblemente durante aproximadamente 6 a aproximadamente 12 meses, lo más preferiblemente durante al menos 12 meses.

En otra realización de la invención, el ingrediente activo debe administrarse cada dos días, cada tres días o una vez a la semana durante al menos 2 semanas, preferiblemente durante al menos 1 mes, preferiblemente durante al menos 3 meses, preferiblemente durante al menos 6 meses, preferiblemente durante alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, lo más preferiblemente durante al menos 12 meses.

Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado para proporcionar a un sujeto, en particular a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosis eficaz de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o de un compuesto relacionado.

Según la invención, 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado, una composición que contiene 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado o una composición que contiene 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado y al menos uno de los medicamentos combinados mencionados

a continuación para usar en el tratamiento de PPMS/SPMS se puede aplicar por vía oral, parenteral, intravenosa, intraarterial, intramuscular, tópica, transdérmica, subcutánea, intradérmica, sublingual, intravaginal, rectal o nasal.

5 En una realización de la invención, el ingrediente activo se administrará en una primera etapa a un sujeto que lo necesite en una dosis eficaz, mientras que la dosis eficaz se adapta regularmente en función de criterios de diagnóstico, preferiblemente del curso de la progresión de la discapacidad, más preferiblemente de la progresión de la enfermedad según lo determinado por la escala EDSS. Por lo tanto, se administrará 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado a un sujeto que lo necesite una o más veces al día, preferiblemente dos veces al día durante al menos 12 meses, preferiblemente durante al menos 6 meses, lo más preferiblemente durante al menos 3 meses usando una dosis eficaz entre 200 mg y 600 mg al día, preferiblemente entre 300 y 500 mg al día, lo más preferiblemente 400 mg al día. En una realización particularmente preferida de la invención, la sustancia activa se administra por vía oral. En una segunda etapa, la dosis administrada continúa, aumenta o disminuye según los criterios de diagnóstico, como se describe a continuación. La nueva dosis del ingrediente activo se vuelve a aplicar una o más veces al día, preferiblemente dos veces al día durante al menos 12 meses, preferiblemente durante al menos 6 meses, lo más preferiblemente durante al menos 3 meses, seguido de una dosis continua, aumentada o disminuida, según los criterios de diagnóstico.

15 El tiempo entre etapas de diagnóstico puede aumentar durante al menos 6 meses, más preferiblemente durante al menos 12 meses si no es necesario ajustar la dosis y se continúa con la dosis.

20 La dosis del principio activo se aumenta si el valor de EDSS ha aumentado 0,5 puntos en comparación con el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis, siempre que el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis no hayan sido más de 24 meses antes. La dosis del principio activo se aumenta si el valor de EDSS ha aumentado 1,0 puntos o más en comparación con el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis, siempre que el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis no hayan sido más de 48 meses antes. La dosificación del principio activo se continúa si el valor de EDSS ha permanecido sin cambios en comparación con el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis, siempre que el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis no hayan sido más de 24 meses antes. La dosificación del principio activo se continúa si el valor de EDSS ha disminuido 0,5 o 1,0 puntos en comparación con el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis, independientemente de cuándo comenzó el tratamiento o se produjo el último ajuste de la dosis. La dosificación del principio activo se continúa si el valor de EDSS ha aumentado un máximo de 0,5 puntos en comparación con el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis, siempre que el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis se hayan producido más de 24 meses antes.

30 La dosificación del principio activo se continúa si el valor de EDSS ha disminuido 1,5 puntos en comparación con el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis, siempre que el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis hayan sido más de 12 meses antes. La dosis del principio activo se reduce si el valor de EDSS ha disminuido 1,5 puntos en comparación con el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis, siempre que el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis se hayan producido no más de 12 meses antes. La dosis del principio activo se reduce si el valor de EDSS ha disminuido 2,0 puntos o más en comparación con el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis, independientemente de cuándo haya comenzado el tratamiento o se haya producido el último ajuste de la dosis. La dosis del principio activo se reduce si el valor de EDSS se ha mantenido sin cambios en comparación con el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis, siempre que el inicio del tratamiento o el último ajuste de la dosis se hayan producido más de 24 meses antes.

40 Un régimen de tratamiento según la invención se describe en el Ejemplo 4.

En otra realización de la invención, el ingrediente activo se administra a un sujeto que lo necesite utilizando un régimen de tratamiento caracterizado por la administración más frecuente de una dosis más alta, seguida de la administración menos frecuente de una dosis más baja, seguida de un período sin administración de la sustancia activa. Por lo tanto, se debe administrar 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado a un sujeto que lo necesite dos o más veces al día, preferiblemente dos veces al día durante al menos 1 semana, preferiblemente durante al menos 2 semanas, lo más preferiblemente durante al menos 1 mes usando una dosis eficaz entre 300 mg y 1200 mg al día, preferiblemente entre 400 mg y 1000 mg al día, lo más preferiblemente 600 mg al día, seguido posteriormente de un período en el que la sustancia activa se administra diariamente o cada dos o tres días, preferiblemente una vez al día durante al menos 2 semanas, preferiblemente durante al menos 1 mes, lo más preferiblemente durante al menos 2 meses usando una dosis eficaz entre 50 mg y 600 mg al día, preferiblemente entre 100 mg y 400 mg al día, lo más preferiblemente 200 mg al día, seguido posteriormente por un período de al menos 2 semanas, preferiblemente durante al menos 1 mes, lo más preferiblemente durante al menos 2 meses cuando no se administra sustancia activa, en donde después del período sin administración de sustancia activa el régimen de tratamiento comienza de nuevo. En el curso de este régimen de tratamiento, el principio activo puede administrarse por vía parenteral u oral, preferiblemente la dosis más baja menos frecuente se administra por vía oral, lo más preferiblemente tanto la dosis más alta administrada con mayor frecuencia como la dosis más baja administrada con menos frecuencia se administran por vía oral.

60 En una variante adicional de este régimen de tratamiento, se administran por vía parenteral una, dos o tres inyecciones únicas de dosis alta entre 300 mg y 600 mg por inyección un día antes de la dosis más alta más frecuente administrada por vía oral y los períodos de dosis más baja menos frecuentes. Dicho régimen de tratamiento también se describe en el Ejemplo 4.

Las formulaciones orales preferidas para usar en el tratamiento de PPMS/SPMS son cápsulas o tabletas que contienen 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado en una cantidad de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg o 600 mg, preferiblemente de 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg o 400 mg, lo más preferiblemente de 150 mg.

5 *Variantes de compuestos (compuestos relacionados):* para asegurar una mejor solubilidad y biodisponibilidad, se usan sales farmacéuticamente aceptables de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona. Se han descrito sales de sodio, potasio y litio para aplicaciones terapéuticas (cf. Documento WO 2010/082858). Las estructuras cristalinas para las sales de litio, sodio, potasio, rubidio y cesio se han descrito en Guzei et al. (2013, Journal of Coordination Chemistry 66, 3722-3739). Así, la presente solicitud de patente se refiere también al uso de todas las sales farmacéuticamente aceptables
10 de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona y de sus compuestos relacionados. La 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona se utiliza a menudo como hidrato, por ejemplo, como la sal sódica dihidratada. Así, la presente solicitud de patente se refiere también al uso de todos los hidratos y otros solvatos de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona y de sus sales farmacéuticamente aceptables. La 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona, sus derivados o sales farmacéuticamente aceptables pueden formar complejos con ligandos adecuados. Por lo tanto, la presente solicitud de patente se refiere
15 también a dichos complejos.

Con el fin de garantizar una producción de API estandarizada y reproducible y para proporcionar características de estabilidad mejoradas de un agente activo, a menudo se prefieren las formulaciones anhidras. Las formas anhidras de la sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona se han descrito como polimorfos cristalinos en los documentos WO 2011/107295 (Forma I, Forma II) y WO 2016/096143 (Forma III). Estos polimorfos cristalinos están
20 virtualmente libres de impurezas de fase y se caracterizaron por medio de difracción de rayos X de polvo. Este método produce un conjunto de valores d característicos que indican los espacios interplanares y los ángulos 2-theta (2θ) correspondientes bajo los cuales ocurren las reflexiones de Bragg. Además, las intensidades relativas (tras la normalización al respectivo pico más alto como 100 %) de las reflexiones se indican allí. Esto produce una huella digital única e inequívoca de los polimorfos respectivos.

25 Para la Forma I se determinaron los siguientes valores:

valores d: 13,5; 6,9; 5,2; 4,6; 3,9; 3,5; 3,4; 3,3; 3,1; 3,0 y/o

valores 2-theta: 6,5; 12,7; 16,9; 19,3; 22,8; 25,8; 26,6; 27,2; 28,7; 30,3.

La forma II se caracteriza por los siguientes valores:

valores d: 12,9; 7,9; 7,1; 6,5; 5,3; 4,0; 3,7; 3,6; 3,3; 3,2 y/o

30 valores 2-theta: 6,8; 11,2; 12,5; 13,7; 16,7; 22,4; 24,3; 24,9; 27,2; 27,8.

La forma III produjo los siguientes valores:

valores d: 13,131; 7,987; 7,186; 6,566; 6,512; 5,372; 3,994; 3,662; 3,406; 3,288; 3,283; 3,222; 3,215; 3,127; 2,889 y/o

valores 2-theta: 6,73; 11,07; 12,31; 13,48; 13,59; 16,49; 22,24; 24,29; 26,14; 27,10; 27,14; 27,67; 27,72; 28,52; 30,93.

35 Por lo tanto, la presente solicitud de patente se refiere también al uso de todas las formas cristalinas y sus polimorfos de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se conocen efectos terapéuticos similares para distintas de ftalazindionas, respectivamente de derivados de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona y de sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo es 6-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (isoluminol). En el documento WO 2007/018546 se proporciona un resumen de ftalazindionas adecuadas. Es razonable suponer que estos compuestos muestran efectos comparables cuando se
40 usan para las aplicaciones terapéuticas según la invención.

El tautomerismo se relaciona con una rápida intraconversión de compuestos orgánicos en la que un átomo de hidrógeno o protón migra formalmente dentro del compuesto. Esto va acompañado de un cambio de un enlace simple y un enlace doble adyacente. Las formas individuales se llaman tautómeros. Por ejemplo, un tautomerismo de ceto-enólico ocurre en 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona. Por lo tanto, la presente solicitud de patente también se refiere
45 al uso de todos los tautómeros de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Isómero es un término genérico para moléculas con la misma fórmula química pero una estructura química diferente. Se pueden diferenciar en isómeros constitucionales (estructurales) (en los que se produce un intercambio de átomos o de un grupo funcional) y estereoisómeros. Los estereoisómeros se pueden subdividir en enantiómeros (imágenes especulares no superponibles de la misma molécula) y diastereómeros (la misma molécula con una configuración
50 diferente en uno o más estereocentros). Los diastereómeros se pueden subdividir en isómeros cis/trans (refiriéndose a la orientación relativa de los grupos funcionales dentro de una molécula) y, por otro lado, confómeros (rotación sobre enlaces formalmente simples) y rotámeros (diferente posicionamiento rotacional alrededor de un enlace simple). Un ejemplo de un isómero constitucional de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona es 6-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (isoluminol). Los estereoisómeros pueden tener lugar en derivados de ftalazindionas. Por lo tanto, la presente

solicitud de patente se refiere también al uso de todos los isómeros de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona, sus derivados y sales farmacéuticamente aceptables.

Para algunas aplicaciones, puede ser deseable que se utilicen formas enriquecidas isotópicamente de los compuestos de la invención, p.ej. con fines de diagnóstico. Por lo tanto, la presente solicitud de patente se refiere también a tales formas isotópicamente enriquecidas de los compuestos de la invención.

Desde un punto de vista farmacocinético o por motivos de producción, puede ser preferible utilizar un profármaco como forma de dosificación. Un profármaco se administra en una forma farmacológicamente inactiva y se convierte metabólicamente en la forma activa dentro del cuerpo. Esta conversión puede ocurrir sistémica o localmente. Por lo tanto, la presente solicitud de patente se refiere también a profármacos de los compuestos de la invención.

Como se usa a lo largo de la presente solicitud, el término "5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona" abarcará todas las variantes moleculares antes mencionadas de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona, a menos que se indique lo contrario.

Composición farmacéutica: La presente solicitud se refiere igualmente a una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de PPMS o SPMS, en donde dicha composición contiene al menos una de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o cualquiera de las variantes moleculares de este compuesto antes mencionadas y un vehículo. Los vehículos elegibles son todos los vehículos conocidos en la técnica y combinaciones de ellos. En formas de dosificación sólidas pueden ser por ejemplo grasas vegetales y animales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, sílice, talco, óxido de zinc. Para formas de dosificación líquidas y emulsiones, los vehículos adecuados son, por ejemplo, disolventes, solubilizantes, emulsionantes tales como agua, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilglicol, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos de glicerol, polietilglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán. Las suspensiones pueden usar vehículos conocidos en la técnica tales como diluyentes (p.ej., agua, etanol o propilenglicol), alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietileno y polioxietilensorbitán, celulosa microcristalina, bentonitas, agar agar, tragacanto.

La presente solicitud se refiere asimismo a una composición para uso en el tratamiento de PPMS o SPMS, en el que dicha composición contiene al menos una de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o cualquiera de las variantes moleculares de este compuesto antes mencionadas, un vehículo y al menos un excipiente seleccionado de un grupo que comprende potenciadores de la penetración; aglutinantes; disolventes; solubilizantes; tampones; conservantes; antioxidantes; revestimientos; colorantes; saborizantes; sustancias aromáticas; edulcorantes; espesantes; disgregantes; deslizantes; lubricantes; emulsionantes; estabilizantes; diluyentes; agentes antiaglomerantes (antiadherentes); sorbentes y opacificantes.

Los potenciadores de permeación se utilizan a menudo en formas de dosificación tópicas. Los potenciadores de permeación adecuados comprenden todos los potenciadores de permeación farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica, tales como, sin limitarse a ellos, azonas tales como laurocaprama, 1-dodecilazacilo-heptan-2-ona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, DMAC, DMF; pirrolidonas tales como 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona; alcoholes tales como etanol, 1,2-propanodiol o decanol; glicoles tales como propilenglicol, dietilenglicol, tetraetilenglicol; ácidos grasos tales como ácido oleico, ácido láurico, laurilsulfato sódico, ácido mirístico, ácido isopropilmirístico, ácido cáprico; tensioactivos nónicos tales como polioxietileno-2-oleil éter, polioxietileno-2-estearil éter; terpenos; terpenoides; oxazolidinonas; urea; análogos de ceramida, análogos de azona, derivados de mentol, derivados eterificados, derivados esterificados, trans-carbamatos, sales carbamáticas, derivados de TXA, DDAIP (dodecil-2-(dimetilamino)-propanoato), DDAK, aceites esenciales naturales (todos enumerados en Chen et al. (2014) Asian J. Pharm. Sc. 9, 51-64); ésteres de ácido cítrico tales como citrato trietilico; polipéptidos de hidrofobina; alfa-bisabolol; dimetil isosorbide (Arlasove® DMI); etoxidiglicol. Se prefiere 1,2-propanodiol.

El término aglutinantes se refiere a sustancias que aglutinan polvos o los pegan, volviéndolos cohesivos gracias a la formación de gránulos. Sirven como "pegamento" de la preparación. Los aglutinantes aumentan la fuerza cohesiva del diluyente o relleno proporcionado. Aglutinantes adecuados son almidón de trigo, maíz, arroz o patata, gelatina, azúcares naturales como glucosa, sacarosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto o alginato de amonio-calcio, alginato de sodio, celulosa carboximetilica, celulosa carboximetilica de sodio, celulosa hidroxipropilcarboximetilica, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, silicato de magnesio-aluminio, ceras y otros. El porcentaje del aglutinante en la composición puede variar entre 1 y 30 % en peso, preferiblemente entre 2 y 20 % en peso, más preferiblemente entre 3 y 10 % en peso y lo más preferiblemente entre 3 y 6 % en peso.

Los disolventes adecuados se pueden seleccionar del grupo que comprende agua, agua carbonatada, agua para inyección, agua con agentes isotonzantes, solución salina, solución salina isotónica, alcoholes, particularmente alcohol etílico y n-butílico, glicoles, triglicéridos de ácido oleico y linoleico, ácido caprílico y cáprico, mono-, di- y triglicéridos, glicéridos de polioxietileno caprílico y cáprico, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de alquilo de cadena corta, aceite de soja, laurato de propilenglicol, polioxietileno (35) aceite de ricino, trioleato de polioxietilenglicerilo, butirato etílico, caprilato etílico, oleato etílico y mezclas de ellos.

Agentes solubilizadores tensioactivos (solubilizantes) adecuados son por ejemplo éster monoetílico de dietilenglicol, copolímeros de polietilenglicol, ciclodextrinas tales como α - y β -ciclodextrina, monoestearatos de glicerilo como Solutol HS 15 (hidroxiestearato Macrogol 15 de BASF, hidroxiestearatos PEG 660-15), ésteres de sorbitán, polioxietilenglicol, ésteres del ácido sorbitánico de polioxietileno, monooleato de polioxietilensorbitán, triglicérido de ácido polioxietilenoesteárico, alcohol polivinílico, dodecilsulfato sódico, monooleatos de glicerilo (aniónicos), etc.

Además se prefieren tampones o soluciones tampón para formulaciones líquidas, en particular para formulaciones líquidas farmacéuticas. Los términos tampón, sistema tampón y solución tampón se refieren a la capacidad del sistema, en particular de una solución acuosa, para resistir una modificación de pH por adición de un ácido o una base, o por dilución con un disolvente. Los sistemas tampón preferidos pueden seleccionarse del grupo que comprende formiato, lactato, ácido benzoico, oxalato, fumarato, anilina, tampón de acetato, tampón de citrato, tampón de glutamato, tampón de fosfato, succinato, piridina, ftalato, histidina, MES (ácido 2-(N-morfolino etanosulfónico), ácido maleico, tampón de cacodilato (arseniato dimetilico), ácido carbónico, ADA (ácido N-(2-acetamido) iminodiacético, PIPES (ácido 4-piperazina-bis-etanosulfónico), BIS-TRIS-propano (1,3-bis[tris(hidroximetil) mehilamino] propano), etilendiamina, ACES (ácido 2-[(amino-2-oxoetil) amino] etanosulfónico), imidazol, MOPS (ácido 3-(N-morfolino) propanosulfónico, ácido dietilmalónico, TES (ácido 2-[tris(hidroximetil) metil] aminoetanosulfónico), HEPES (ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etanosulfónico), así como otros tampones con un pKa entre 3,8 y 7,7.

Se prefieren los tampones de ácido carbónico, como el tampón de acetato y los tampones de ácido dicarboxílico, como fumarato, tartrato y ftalato, así como los tampones de ácidos tricarboxílicos como citrato.

Otro grupo de tampones preferidos son tampones inorgánicos como tampones de hidróxido de sulfato, hidróxido de borato, hidróxido de carbonato, hidróxido de oxalato, hidróxido de calcio y fosfato. Otro grupo de tampones preferidos son tampones nitrogenados como imidazol, dietilendiamina y piperazina. Además se prefieren tampones de ácido sulfónico tales como TES, HEPES, ACES, PIPES, ácido [(2-hidroxi-1,1-bis-(hidroximetil)etil)amino]-1-propanosulfónico (TAPS), ácido 4-(2-hidroxietil) piperazina-1-propanosulfónico (EEPS), ácido 4-morfolino-propanosulfónico (MOPS) y ácido N,N-bis-(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico (BES). Otro grupo de tampones preferidos son glicina, glicilglicina, glicil-glicil-glicina, N,N-bis-(2-hidroxietil)glicina y N-[2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil]glicina (tricina). También se prefieren tampones de aminoácidos tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, fenilalanina, tirosina, triptófano, lisina, arginina, histidina, aspartato, glutamato, asparagina, glutamina, cisteína, metionina, prolina, 4-hidroxiprolina, N,N,N-trimetil lisina, 3-metilhistidina, 5-hidroxilisina, o-fosfoserina, gamma-carboxilglutamato, [épsilon]-N-acetil lisina, [omega]-N-metil arginina, citrulina, ornitina y sus derivados.

Conservantes para formas de dosificación líquidas o suplementos se pueden usar según sea necesario. Pueden seleccionarse del grupo que comprende ácido sórbico, sorbato de potasio, sorbato de sodio, sorbato de calcio, metilparabeno, etilparabeno, metil-etilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de calcio, p-hidroxibenzoato de heptilo, para-hidroxibenzoato de metilo sódico, para-hidroxibenzoato de etilo sódico, para-hidroxibenzoato de propilo sódico, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, alcoholes feniléticos, cresoles, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, tiomersal (ácido sodio 2-(etilmercurio)benzoico), dióxido de azufre, sulfito de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, sulfito de potasio, sulfito de calcio, hidrógeno sulfito de calcio, hidrógeno sulfito de potasio, bifenilo, ortofenil fenol, ortofenil fenol sódico, tiabendazol, nisina, natamicina, ácido fórmico, formiato de sodio, formiato de calcio, hexamina, formaldehído, dicarbonato de dimetilo, nitrito de potasio, nitrito de sodio, nitrato de sodio, nitrato de potasio, ácido acético, acetato de potasio, acetato de sodio, diacetato de sodio, acetato de calcio, acetato de amonio, ácido dehidroacético, dehidroacetato de sodio, ácido láctico, ácido propiónico, propionato de sodio, propionato de calcio, propionato de potasio, ácido bórico, tetraborato de sodio, dióxido de carbono, ácido málico, ácido fumárico, lisozima, sulfato de cobre (II), cloro, dióxido de cloro y otras sustancias adecuadas o composiciones conocidas por el experto en la materia.

La adición de antioxidantes es particularmente preferible en formas de dosificación tópicas. Ejemplos adecuados de antioxidantes incluyen metabisulfito sódico, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, ácido maleico, ascorbato sódico, palmitato ascorbílico, hidroxianisol butilado, hidroxitoluol butilado, ácido fumárico o galato propílico. Se prefiere el uso de metabisulfito sódico.

Los comprimidos o píldoras suelen estar revestidos, es decir, el revestimiento constituye la capa exterior. Este puede ser un revestimiento de película, un revestimiento de azúcar con sacáridos y un revestimiento de compresión. Pueden usarse barnices o ceras farmacéuticamente aceptables, HPMC, MC o HPC. Tal revestimiento puede ayudar a disimular el sabor, facilitar la deglución o la identificación. A menudo se incluyen plastificantes y pigmentos en el revestimiento.

Las cápsulas normalmente tienen una envoltura gelatinosa que encierra el principio activo. La composición específica y el espesor de esta capa gelatinosa determina cómo de rápido se produce la absorción después de la ingestión de la cápsula. Son de especial interés las formulaciones de liberación sostenida, como se conocen en la técnica.

Los colorantes son excipientes que confieren una coloración a la composición de la bebida, respectivamente a la forma de dosificación. Estos excipientes pueden ser colorantes alimenticios. Pueden adsorberse en un medio de adsorción adecuado, como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del colorante puede variar entre 0,01 y 10 % en peso de la composición, preferiblemente entre 0,05 y 6 % en peso, más preferiblemente entre 0,1 y 4 % en peso, lo más

preferiblemente entre 0,1 y 1 % por peso. Los colorantes alimenticios adecuados son curcumina, riboflavina, 5'-fosfato de riboflavina, tartrazina, alcanina, amarillo de quinoleína WS, amarillo rápido AB, fosfato de riboflavina-5'-sodio, amarillo 2G, amarillo crepúsculo FCF, naranja GGN, cochinilla, ácido carmínico, rojo cítrico 2, carmoisina, amaranto, Ponceau 4R, Ponceau SX, Ponceau 6R, eritrosina, rojo 2G, rojo allura AC, azul indatreno RS, azul patente V, indigo carmine, azul brillante FCF, clorofilas y clorofilinas, complejos de cobre de clorofilas y clorofilinas, verde S, verde rápido FCF, caramelo básico, caramelo de sulfito cáustico, caramelo de amonio, caramelo de sulfito amónico, negro PN, negro carbono, carbón vegetal, marrón FK, marrón HT, alfa-caroteno, beta-caroteno, gamma-caroteno, annatto, bixina, norbixina, oleoresina de pimentón, capsantina, capsorrubina, licopeno, beta-apo-8'-carotenal, éster etílico del ácido beta-apo-8'-caroténico, flavoxantina, luteína, criptoxantina, rubixantina, violaxantina, rodoxantina, cantaxantina, zeaxantina, citranaxantina, astaxantina, betanina, antocianinas, azafrán, carbonato de calcio, dióxido de titanio, óxidos de hierro, hidróxidos de hierro, aluminio, plata, oro, pigmento rubina, tanina, orceína, gluconato ferroso, lactato ferroso.

Aromatizantes y saborizantes adecuados comprenden sobre todo aceites esenciales que pueden usarse para este propósito. En general, este término se refiere a extractos volátiles de plantas o partes de plantas con el respectivo olor característico. Se pueden extraer de plantas o partes de plantas por destilación al vapor. Ejemplos son: aceites esenciales, respectivamente aromatizantes de salvia, clavos, manzanilla, anís, anís estrellado, tomillo, árbol del té, menta, aceite de menta, mentol, cineol, aceite de eucalipto, mango, higos, aceite de lavanda, flores de manzanilla, agujas de pino, ciprés, naranjas, palo de rosa, ciruela, grosella, cereza, hojas de abedul, canela, lima, pomelo, mandarina, enebro, valeriana, melisa, limoncillo, palmarosa, arándano, granado, romero, jengibre, piña, guayaba, equinácea, extracto de hojas de hiedra, arándano, kaki, melones, etc. o mezclas de los mismos, así como mezclas de mentol, menta y aceite de anís estrellado o mentol y sabor a cereza. Estos aromatizantes o saborizantes pueden estar incluidos en el intervalo de 0,0001 a 10 % en peso (particularmente en una composición), preferiblemente de 0,001 a 6 % en peso, más preferiblemente de 0,001 a 4 % en peso, lo más preferiblemente de 0,01 a 1 % en peso, en relación a la composición total. Dependiendo de la aplicación o del caso individual puede ser ventajoso utilizar diferentes cantidades.

Los edulcorantes adecuados se pueden seleccionar del grupo que comprende manitol, glicerol, acesulfamo de potasio, aspartamo, ciclamato, isomalt, isomaltitol, sacarina y sus sales de sodio, potasio y calcio, sacarosa, alitamo, taumatina, glicirricina, neohesperidina dihidrocalcona, glucósidos de esteviol, neotamo, sal de aspartamo y acesulfamo, maltitol, jarabe de maltitol, lactitol, xilitol, eritritol.

Los espesantes adecuados se pueden seleccionar del grupo que comprende polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dextrinas, polidextrosa, almidón modificado, almidón modificado alcalino, almidón blanqueado, almidón oxidado, almidón tratado con enzimas, fosfato de monoalmidón, fosfato de dialmidón esterificado con trimetafosfato sódico u oxiclورو de fósforo, fosfato de dialmidón fosfato, fosfato de dialmidón acetilado, acetato de almidón esterificado con anhídrido acético, acetato de almidón esterificado con acetato de vinilo, adipato de dialmidón acetilado, glicerol de dialmidón acetilado, glicerina de dialmidón, almidón hidroxipropílico, glicerina de dialmidón hidroxipropílico, fosfato de dialmidón hidroxipropílico, glicerol de dialmidón hidroxipropílico, succinato de almidón de sodio y octenilo, almidón oxidado acetilado, hidroxietilcelulosa.

Los disgregantes adecuados se pueden seleccionar del grupo que comprende almidón, almidones solubles en agua fría como carboximetilalmidón, derivados de celulosa como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina y celulosas microcristalinas reticuladas como croscarmelosa sódica, gomas naturales y sintéticas como guar, agar, karaya (tragacanto indio), goma de algarroba, tragacanto, arcillas como bentonita, goma xantana, alginatos como ácido algínico y alginato de sodio, mezclas espumantes, entre otros. La expansión por la humedad es soportada, por ejemplo, por almidón, derivados de celulosa, alginatos, polisacáridos, dextranos, polivinilpirrolidona reticulada. La cantidad del desintegrante en la composición puede variar entre 1 y 40 % en peso, preferiblemente entre 3 y 20 % en peso, lo más preferiblemente entre 5 y 10 % en peso.

Los deslizantes son materiales que evitan la coacción de los respectivos suplementos y mejoran las características de flujo de las granulaciones para que el flujo sea suave y constante. Los deslizantes adecuados comprenden dióxido de silicio, estearato de magnesio, estearato de sodio, almidón y talco. La cantidad del deslizante en la composición puede variar entre 0,01 y 10 % en peso, preferiblemente entre 0,1 y 7 % en peso, más preferiblemente entre 0,2 y 5 % en peso, lo más preferiblemente entre 0,5 y 2 % en peso.

El término lubricantes se refiere a sustancias que se añaden a la forma de dosificación para facilitar que las tabletas, granulados, etc. se liberen del molde de prensa o de la boquilla de salida. Disminuyen la fricción o la abrasión. Los lubricantes generalmente se agregan poco antes de la compresión, ya que deben estar presentes en la superficie de los gránulos y entre ellos y las partes del molde de prensa. La cantidad del lubricante en la composición puede variar entre 0,05 y 15 % en peso, preferiblemente entre 0,2 y 5 % en peso, más preferiblemente entre 0,3 y 3 % en peso, lo más preferiblemente entre 0,3 y 1,5 % en peso. Los lubricantes adecuados son entre otros oleato sódico, estearatos de metales tales como estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de potasio y estearato de magnesio, ácido esteárico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro de sodio, ácido bórico, ceras que tienen un alto punto de fusión, polietilenglicol.

Los emulsionantes se pueden seleccionar, por ejemplo, entre los siguientes emulsionantes aniónicos y no iónicos: ceras emulsionantes aniónicas, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico, ácido esteárico, ácido oleico, copolímeros de bloques de polioxietileno / polioxipropileno, productos de adición de 2 a 60 mol de óxido de etileno al aceite de ricino

y/o aceite de ricino endurecido, aceite de cera de lana (lanolina), ésteres de sorbitán, ésteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, monolaurato de polioxietileno sorbitán, monooleato de polioxietileno sorbitán, monopalmitato de polioxietileno sorbitán, monoestearato de polioxietileno sorbitán, triestearato de polioxietileno sorbitán, estearato de polioxietileno, poli(alcohol vinílico), ácido metatartárico, tartrato de calcio, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio, alginato de 1,2-propanodiol, carragenano, algas de eucheuma procesadas, goma de algarroba, tragacanto, goma de acacia, goma karaya, goma gellan, goma gati, glucomanano, pectina, pectina amidada, fosfatida de amonio, aceite vegetal bromado, acetato de isobutirato de sacarosa, ésteres de glicerol de colofonia, fosfato disódico, difosfato trisódico, difosfato tetrasódico, difosfato dicálcico, dihidrógeno difosfato cálcico, trifosfato sódico, trifosfato pentapotásico, polifosfatos sódicos, polifosfato sódico cálcico, polifosfatos cálcicos, polifosfato amónico, beta-ciclodextrina, celulosa en polvo, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, etil-metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etil-hidroxietilcelulosa, croscarmelosa, carboximetilcelulosa enzimáticamente hidrolizada, mono- y diglicéridos de ácidos grasos, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, ésteres de ácido acético de mono- y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido láctico de mono- y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido cítrico de mono- y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido tartárico de mono- y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido mono- y diacetiltartárico de mono- y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres mixtos de ácido acético y tartárico de mono- y diglicéridos de ácidos grasos, monoglicéridos de succinilados, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, sacaroglicéridos, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos, polirricinoleato de poliglicerol, ésteres de ácidos grasos de 1,2-propanodiol, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos lactilados de glicerol y propano-1, aceite de soja térmicamente oxidado interactuado con mono- y diglicéridos de ácidos grasos, dioctil-sulfosuccinato de sodio, estearoil-2-lactilato de sodio, estearoil-2-lactilato de calcio, tartrato estearílico, citrato estearílico, fumarato estearoilico de sodio, fumarato estearoilico de calcio, tartrato estearílico, citrato estearílico, fumarato estearoilico de sodio, fumarato estearoilico de calcio, laurilsulfato de sodio, mono- y diglicéridos etoxilados, metilglucosida del éster de aceite de coco, monoestearato de sorbitán, triestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, trioleato de sorbitán, polifosfato de sodio y calcio, polifosfato de calcio, polifosfato de amonio, ácido cólico, sales de colina, glicerol dialmidónico, octenilsuccinato de sodio y almidón, almidón oxidado acetilado. Se prefieren monooleato de glicerina, ácido esteárico, fosfolípidos tales como lecitina.

Los estabilizantes son sustancias que se pueden agregar para evitar cambios no deseados en otros suplementos. Aunque los estabilizantes no son emulsionantes reales, también pueden contribuir a la estabilidad de las emulsiones. Ejemplos adecuados de estabilizantes son oxiestearina, goma xantana, agar, goma de avena, goma guar, goma de tara, estearato de polioxietileno, sal de aspartamo y de acesulfamo, amilasa, proteasas, papaína, bromelaína, ficina, invertasa, polidextrosa, polivinilpirrolidona, polivinil polipirrolidona, citrato trietilico, maltitol, jarabe de maltitol.

Los diluyentes o rellenos son sustancias inactivas que se agregan a los medicamentos para manejar cantidades mínimas de agentes activos. Ejemplos de diluyentes adecuados son agua, manitol, almidón pregelatinizado, almidón, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa microcristalina silicificada, fosfato dibásico de calcio dihidratado, fosfato de calcio, carbonato de calcio, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, goma xantana, goma arábiga o cualquier combinación de los mismos.

Se pueden añadir antiaglomerantes (antiadherentes) a un suplemento o a una composición de suplementos para evitar la formación de grumos y para facilitar el envasado, el transporte, la liberación de al menos una cámara del tapón dosificador y el consumo. Ejemplos adecuados incluyen fosfato tricálcico, celulosa en polvo, estearato de magnesio, bicarbonato de sodio, ferrocianuro de sodio, ferrocianuro de potasio, ferrocianuro de calcio, fosfato óseo, silicato de sodio, dióxido de silicio, silicato de calcio, trisilicato de magnesio, polvos de talco, aluminosilicato de sodio, silicato de aluminio y potasio, aluminosilicato de calcio, bentonita, silicato de aluminio, ácido esteárico, polidimetil siloxano.

Los sorbentes son materiales que absorben el aceite del agua. Ejemplos adecuados incluyen sorbentes naturales tales como el musgo de turba, aserrín, plumas y cualquier otra cosa natural que contenga carbono y sorbentes sintéticos tales como polietileno y nailon. Los sorbentes se utilizan para la impermeabilización de tabletas/cápsulas contra la humedad mediante la sorción limitada de fluidos (captación de un líquido o un gas ya sea por adsorción o por adsorción) en un estado seco.

Los opacificantes son sustancias que vuelven opaco el líquido bebible, si se desea. Deben tener un índice de refracción sustancialmente diferente al del disolvente, aquí en la mayoría de los casos agua. Al mismo tiempo deben ser inertes a los demás componentes de la composición. Ejemplos adecuados incluyen dióxido de titanio, talco, carbonato de calcio, ácido behénico, alcohol cetílico o mezclas de los mismos.

Para la producción de una forma de dosificación como ceras para supositorios que contienen 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona, primero se derriten ceras con un punto de fusión bajo, así como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos como la manteca de cacao, luego 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona se dispersa homogéneamente bajo agitación u otros métodos de mezclado. A continuación, la mezcla homogénea fundida se transfiere a moldes adecuados y se enfría hasta la solidificación.

Todas las sustancias y clases de sustancias antes mencionadas pueden usarse como excipientes suplementarios de acuerdo con la invención, solos o en cualquier combinación concebible de los mismos.

Combinaciones: 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado se puede usar como monoterapia o se puede combinar con al menos otro ingrediente activo seleccionado de un grupo que comprende los ingredientes activos utilizados en las terapias modificadoras de la enfermedad para la esclerosis múltiple, en terapias sintomáticas para la esclerosis múltiple y en el tratamiento de comorbilidades.

- 5 Ejemplos adecuados de ingredientes activos usados para terapias modificadoras de la enfermedad para la esclerosis múltiple comprenden interferones beta como p.ej. IFN beta-1b, IFN beta-1a o PEG-IFN beta 1a, acetato de glatiramer, fingolimod, teriflunomid, mitoxantrona, natalizumab, laquinimod, dimetilfumarato, alemtuzumab, idebenona, ibudilast, ocrelizumab, metilprednisolona, ciclofosfamida, piracetam, clorhidrato de piridoxina, vitamina D y más inmunomoduladores, nootrópicos y antioxidantes para su uso en el tratamiento de PPMS o SPMS.
- 10 La terapia sintomática dentro del ámbito de la esclerosis múltiple puede ser necesaria para tratar, por ejemplo, espasmos, temblores, alteraciones de la marcha, fatiga o disfunción de la vejiga. Ejemplos adecuados de ingredientes activos utilizados en terapias sintomáticas para la esclerosis múltiple comprenden, por lo tanto, gabapentina, carbamazepina, pregabalina, oxcarbazepina, clonazepam, baclofeno, tizanidina, inyecciones localizadas de toxina botulínica, propranolol, primidona, eugeroicos como modafinilo y armodafinilo, metilfenidato, bloqueadores de los canales de potasio tales como fampridina y dalfampridina, amantadina, solifenacina, darifenacina, tolterodina, fesoterodina, trospio y oxibutinina.

- 15 Las comorbilidades pueden ser el resultado de deficiencias debidas a la esclerosis múltiple o ser independientes de ellas. Por lo tanto, 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado se puede combinar además con al menos un ingrediente activo adicional seleccionado de un grupo que comprende fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos; inmunomoduladores; agentes inmunoestimulantes; agentes inmunosupresores; potenciadores cognitivos, antidepresivos y otros agentes modificadores del estado de ánimo, agentes para prevenir la pérdida de densidad ósea, agentes para prevenir la apnea del sueño y agentes modificadores del sueño, agentes para tratar o prevenir la disfunción sexual, agentes para tratar el síndrome metabólico, agentes para tratar lesiones cutáneas tales como escaras por presión o intertrigo, antibióticos; agentes antiinfecciosos como agentes antivirales; agentes antifúngicos; agentes antiprotzoarios y antihelmínticos; analgésicos; anestésicos locales; anticoagulantes; fármacos antiplaquetarios; relajantes musculares y agentes tónicos para su uso en el tratamiento de PPMS o SPMS.

- 20 Ejemplos adecuados de tales fármacos antiinflamatorios esteroideos comprenden corticosteroides, glucocorticoides, cortisona, acetato de cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona, betametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, deltasona, triamcinolona, tixocortol pivalato, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluciclonida, flucinolona, halcinonida, flucortolona, hidrocortisona-17-valerato, halometasona, alclometasona dipropionato, betametasona valerato, betametasona dipropionato, prednicarato, clobetasona-17-butirato, clobetasol-17-propionato, flucortolona caproato, flucortolona pivalato, fluprednidenol acetato, hidrocortisona-17-butirato, hidrocortisona-17-aceponato, hidrocortisona-17-buteprato, ciclesonida, flunisolida, fluticasona furoato, fluticasone propionato, triamcinolona acetona, beclometasona dipropionato.

- 35 Ejemplos adecuados de tales fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) comprenden ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y salicilatos, acetaminofeno (paracetamol), salsalato, diflunisal, ibuprofeno, dexibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, isoxicam, fenilbutazona, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, firocoxib, nimesulida, clonixina, licofelona, H-harpagida, flunixina, ácido tiaprofénico.

Ejemplos adecuados para tales inmunomoduladores, entre otros, comprenden talidomida, lenalidomida, pomalidomida y apremilast.

- 45 Ejemplos adecuados de tales fármacos antivirales incluyen ancriviroc, aplaviroc, cenicriviroc, enfuvirtida, maraviroc, vicriviroc, amantadina, rimantadina, pleconaril, idoxuridina, aciclovir, brivudina, famciclovir, penciclovir, sorivudina, valaciclovir, cidofovir, ganciclovir, valganciclovir, sofosbuvir, foscarnet, ribavirina, taribavirina, filibuvir, nesbuvir, tegobuvir, fosdevirina, favipiravir, merimepodib, asunaprevir, balapiravir, boceprevir, ciluprevir, danoprevir, daclatasvir, narlaprevir, telaprevir, simeprevir, vanipevir, rupintrivir, fomivirsen, amenamevir, alisporivir, bevirimato, letermovir, laninamavir, oseltamivir, peramivir, zanamivir.

- 50 Ejemplos adecuados para tales agentes inmunoestimulantes comprenden interferones (α -, β -, γ -, τ -interferón), interleucinas, CSF, PDGF, EGF, IGF, THF, levamisol, dimepranol, inosina.

- 55 Ejemplos adecuados para dichos fármacos inmunosupresores comprenden los grupos de glucocorticoides como los enumerados anteriormente; citostáticos como agentes alquilantes (como ciclofosfamida), antimetabolitos como metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, fluorouracilo, leflunomida, inhibidores de la síntesis de proteínas y ciertos antibióticos como dactinomicina, antraciclinas, mitomicina C, bleomicina y mitramicina, agentes de intercalado como mitoxantrona; anticuerpos como muromonab-CD3, rituximab, ustekinumab, alemtuzumab, natalizumab, basiliximab y daclizumab; fármacos que actúan sobre inmunofilinas como ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, opioides, proteínas que se unen a TNF como infliximab, etanercept, adalimumab; o curcumina, catequinas, ácido micofenólico, fingolimod,

miriocina y ésteres dimetilílicos del ácido fumárico.

5 Ejemplos adecuados para dichos potenciadores cognitivos comprenden eugeroicos tales como armodafinilo y modafinilo; anfetaminas tales como dextroanfetamina y lisdexanfetamina; metanfetamina; racetamos tales como oxiracetam, piracetam, aniracetam, pramiracetam y fenilpiracetam; hierbas tales como Bacopa monnieri, Panax ginseng y Ginkgo biloba; Noopept (éster etílico de N-fenilacetil-L-prolilglicina); xantinas tales como cafeína; vitamina B6; vitamina B12; metilfenidato; e inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como donepezilo.

10 Ejemplos adecuados de dichos antidepresivos y otros agentes modificadores del estado de ánimo comprenden antidepresivos tricíclicos tales como desipramina, imipramina, amitriptilina y doxepina; antidepresivos tetracíclicos como maprotilina y mirtazapina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como sertralina, citalopram y fluoxetina; inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina como, por ejemplo, venlafaxina, milnaciprán y duloxetina; moduladores y estimuladores de serotonina tales como nefazodona, trazodona y vilazodona; inhibidores de la recaptación de norepinefrina como p.ej. atomoxetina, reboxetina y viloxazina; antidepresivos tetracíclicos como maprotilina y mirtazapina; e inhibidores de la monoaminoxidasa tales como selegilina, isocarboxazida, tranilcipromina, selegilina y fenelzina.

15 Ejemplos adecuados de tales agentes para prevenir la pérdida de densidad ósea comprenden bisfosfonatos tales como alendronato, risedronato sódico, ibandronato y zoledronato; moduladores selectivos de los receptores de estrógeno tales como raloxifeno; hormona paratiroidea como teriparatida; vitamina D y suplementos minerales como el citrato de calcio.

20 Ejemplos adecuados de tales agentes modificadores del sueño comprenden benzodiazepinas tales como temazepam, diazepam, alprazolam y oxazepam; baclofeno; tizanidina; melatonina (p.ej. Circadin®); y eugeroicos como armodafinilo y modafinilo. Los eugeroicos son igualmente ejemplos adecuados de agentes para prevenir la apnea del sueño.

Ejemplos adecuados de tales agentes para tratar o prevenir la disfunción sexual comprenden inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 tales como sildenafil, tadalafilo y vardenafilo; yohimbina, L-arginina; y hierbas como Panax ginseng, Lepidium meyenii y Crocus sativus.

25 Ejemplos adecuados de tales agentes para tratar el síndrome metabólico comprenden fármacos de biguanida tales como metformina; fármacos de sulfonilurea tales como glimepirida; sensibilizadores de insulina tales como pioglitazona; agentes reductores de lípidos tales como estatinas, niacina, fenofibrato y gemfibrozilo; inhibidores de la ACE como captopril, lisinopril y enalapril; bloqueadores de los receptores de angiotensina II tales como irbesartán, losartán y valsartán; ácido graso poliinsaturado omega-3; y agentes antiplaquetarios como se describe en detalle a continuación.

30 Ejemplos adecuados de tales agentes para tratar lesiones cutáneas tales como escaras por presión o intertrigo comprenden tratamientos tópicos, p.ej. Greer's goo (polvo de nistatina, polvo de hidrocortisona y pasta de óxido de zinc), pasta triple (contiene vaselina, pasta de óxido de zinc y solución de acetato de aluminio) y pasta desitin® (contiene óxido de zinc, vaselina, aceite de hígado de bacalao y lanolina) y cremas antibacterianas que contienen p.ej. sulfadiazina de plata o bactroban como agente activo.

35 Ejemplos adecuados para tales antibióticos comprenden imipenem, meropenem, ertapenem, cefalosporinas, aztreonam, penicilinas como penicilina G y penicilina V, piperacilina, mezlocilina, ampicilina, amoxicilina, flucloxacilina, meticilina, oxacilina, ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, sultamicilina, fosfomicina, teicoplanina, vancomicina, bacitracina, colistina, gramicidina, polimixina B, tirotricina, teixobactina, fosmidomicina, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, cloranfenicol, ácido fusídico, cetromicina, narbomicina, telitromicina, clindamicina, lincomicina, daptomicina, dalfopristina, quinupristina, azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, linezolid, doxiciclina, minociclina, tetraciclina, oxitetraciclina, tigeciclina, norfloxacin, enoxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, metronidazol, tinidazol, aminocumarina, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfametoxazol, sulfasalazina, pirimetamina, trimetoprim, rifampicina.

45 Agentes antiinfecciosos es un término genérico para compuestos que son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas, virales, fúngicas, protozoarias y vermífugas y comprende antibióticos, agentes antivirales, agentes antimicóticos, agentes antiprotozoarios y antihelmínticos.

Ejemplos adecuados de tales agentes antiplaquetarios comprenden abciximab, ácido acetilsalicílico, dipiridamol, clopidogrel, eptifibatida, ilomedina, prostaciclina, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina y tirofiban.

50 Ejemplos adecuados para tales relajantes musculares comprenden tercuronio, 1-etilcarbamoil-3-(3-trifluorometilfenil)pirrolidina, metaxalona, metocarbamol, meprobamato, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, dantroleno, diazepam, orfenadrina, quinina, rocuronio, succinilcolina, decametonio, pancuronio, veruronio, rapacuronio, dacuronio, duador, malouetina, dipirandio, pipercuronio, chandonio, HS-342, atracurio, mivacurio, doxacurio, d-tubocurarina, dimetilubocurarina, galamina, alcuronio, anatruxonio, diadonio, fazadinio, tropeinio, cisatrucurio.

55 Ejemplos adecuados de tales fármacos antimicóticos comprenden abafungina, anfotericina B, candicidina, filipina, hamicina, natamicina, nistatina, rimocidina, bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, isoconazol,

- 5 ketoconazol, luliconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, albaconazol, efinaconazol, epoxiconazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol, propiconazol, ravuconazol, terconazol, voriconazol, amorolfina, butenafina, naftifina, terbinafina, anidulafungina, caspofungina, micafungina, ácido benzoico, ciclopirox, flucitosina, griseofulvina, haloprogina, tolnaftato, ácido undecilénico, violeta cristal, bálsamo del Perú.
- 10 Ejemplos adecuados de dichos fármacos antiprotozoarios comprenden metronidazol, tinidazol, ornidazol, atovacuona, clioquinol, clorquinaldol, emetina, isetionato de pentamidina, eflornitina, nitrofuraz, halofuginona, miltefosina, cloroquina, hidroxiclороquina, mepacrina, primaquina, amodiaquina, pamaquina, piperaquina, proguanil, ciclohunaillemonato, quinina, mefloquina, pirimetamina, artmeter, artemisinina, artesunato, dihidroartemisinina, halofantrina, lumefantrina, sulfadoxina.
- 15 Ejemplos adecuados de tales antihelmínticos comprenden mebendazol, praziquantel, albendazol, dietilcarbamazina, flubendazol, ivermectina, levamisol, metrifonato, niclosamida, oxiclozanida, oxamniquina, oxantel, piperazina, pirantel, pamoato de pirantel, monopantel, derquantel, sulfato de peletierina, pirvinio, tiabendazol, fenbendazol, triclabendazol, abamectina, suramina, emodepside, embonato de pirvinio, aminoacetónitrilo.
- 20 Ejemplos adecuados para tales anestésicos locales comprenden lidocaína, lignocaína, mentol, articaína, bupivacaína, ropivacaína, benzocaína, cloroprocaína, cocaína, ciclometacaína, dimetociano, larocaína, piperocaína, propoxicaína, procaína, novocaína, proparacaína, tetracaína, ametocaína, cincocaína, dibucaína, etidocaína, levobupivacaína, meplavacaína, prilocaína, trimecaína, saxitoxina, neosaxitoxina, tetrodotoxina, eugenol.
- 25 Ejemplos adecuados de analgésicos comprenden los NSAID enumerados anteriormente; analgésicos opioides como morfina, fentanilo, metadona, oxícodona, carfetanilo, dihidroetorfina, ohmefentanilo, etorfina, sufentanilo, remifentanilo, alfentanilo, buprenorfina, hidromorfona, levometadona, hidrocodona, pintramida, nalbufina, tapentadol, pentazocina, dihidrocodeína, codeína, petidina, tramadol, tilidina, meptazinol, naloxona, naltrexona, diprenorfina, loperamida, apomorfina; epibatidina; escopolamina; ziconitida; cannabinoides tales como tetrahidrocannabinol, cannabidiol, marinol; flupirtina; ketamina y anestésicos locales mencionados anteriormente.
- 30 Ejemplos adecuados para tales anticoagulantes comprenden heparinas, cumarinas tales como fenprocumon (marcumar) y warfarina, apixabán, rivaroxabán, edoxabán, dabigatrán, ximelagatrán, hirudina, lepirudina, bivalirudina, citrato, EDTA, fondaparinux, argatroban, otamixabán.
- 35 Agentes tónicos es un término genérico que se refiere a sustancias que vigorizan, tonifican o restauran el cuerpo y sus funciones fisiológicas. Pueden ser de origen vegetal o animal.
- 40 La 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado y el ingrediente activo adicional pueden usarse simultáneamente, por separado o secuencialmente para tratar o prevenir los síntomas de la enfermedad. Los dos agentes activos pueden proporcionarse en una sola forma de dosificación o como una formulación separada, cada formulación que contiene al menos uno de los dos agentes activos. Uno o ambos de los dos agentes activos pueden formularse como un bolo.
- 45 Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado para proporcionar a un sujeto, en particular a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosis eficaz de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o de un compuesto relacionado.
- 50 De acuerdo con la invención, 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado, una composición que contiene 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado o una composición que contiene 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado y al menos uno de los medicamentos combinados antes mencionados para usar en el tratamiento de PPMS o SPMS se puede aplicar por vía oral, parenteral, intravenosa, intraarterial, intramuscular, tópica, transdérmica, vía subcutánea, intradérmica, sublingual, intravaginal, rectal o nasal.
- 55 De acuerdo con la invención, 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o un compuesto relacionado, una composición que contiene dicha sustancia activa o una composición que contiene dicha sustancia activa y al menos uno de los fármacos combinados antes mencionados para uso en el tratamiento de PPMS o SPMS puede aplicarse simultáneamente, por separado o secuencialmente a terapias complementarias utilizadas en el tratamiento de esclerosis múltiple seleccionadas de un grupo que comprende ejercicios fisiológicos; terapia física y ocupacional; orientación psicológica y social; tratamiento psiquiátrico y neuropsicológico; atención ortopédica, oftalmológica y urológica; planes de dieta y nutrición; y terapias mente-cuerpo como yoga y relajación.
- En una realización de la invención, el ingrediente activo se administra a un sujeto que lo necesita, donde dicho sujeto muestra al menos un síntoma, preferiblemente dos síntomas, lo más preferiblemente tres o más síntomas típicos de PPMS, seleccionados de un grupo que comprende un desequilibrio gradualmente progresivo; debilidad de las extremidades; rigidez, entumecimiento y/u hormigueo de las extremidades y/o de la parte inferior del tronco; cambios en el intestino, la vejiga y/o la función sexual; en el que dicho sujeto tiene preferentemente entre 30 y 70 años de edad, preferentemente entre 40 y 60 años de edad, lo más preferiblemente entre 40 y 50 años de edad.
- En otra realización de la invención, el ingrediente activo se administra a un sujeto que lo necesita y muestra uno o más

síntomas típicos de PPMS como se ha descrito anteriormente, donde el líquido cefalorraquídeo (CSF) de dicho sujeto muestra una inflamación leve con o sin la presencia de bandas oligoclonales, preferiblemente sin la presencia de bandas oligoclonales.

5 En otra realización de la invención, el ingrediente activo se administra a un sujeto que lo necesita y que muestra uno o más síntomas típicos de la PPMS como se ha descrito anteriormente, donde el líquido cefalorraquídeo (CSF) de dicho sujeto muestra una inflamación de bajo grado en el sistema nervioso central caracterizada por el aumento de los niveles de CCL4 o CXCL10, preferiblemente por el aumento de tanto CCL4 como CXCL10.

10 En una realización de la invención, el ingrediente activo se administra a un sujeto que lo necesita, donde el sujeto previamente diagnosticado con RRMS desarrolla un deterioro continuo de los síntomas clínicos y en el que la última recaída ocurrió al menos 3 meses antes, preferiblemente 6 meses antes.

Ejemplos

1 - *Encefalomiелitis autoinmune experimental inducida por MOG en ratones C57Bl6:*

15 Antecedentes: La encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), también conocida originalmente como encefalomiелitis alérgica experimental, es un modelo animal de una enfermedad inmunoinflamatoria del CNS con características clínicas, histológicas e inmunológicas comparables a la esclerosis múltiple humana. La EAE es, por lo tanto, una enfermedad inflamatoria del CNS en roedores inducida por la inyección de una proteína que provoca una reacción inmunitaria. Esta enfermedad desmielinizante inducible muestra amplias similitudes con la esclerosis múltiple humana en cuanto a características clínicas, histológicas e inmunológicas. Este modelo es ampliamente aceptado para probar la eficacia comparativa de agentes farmacéuticos. Muestra un buen poder predictivo de su eficacia en seres humanos. Existen diversas variedades de este modelo, dependiendo de la cepa del ratón y la proteína estimulante de la inflamación. Algunas variedades son particularmente predictivas para cursos específicos de enfermedad en la SM. Aquí se usó el modelo MOG-EAE en ratones C57BL6/J. Inducida por el péptido pMOG35-55, EAE se desarrolla como forma progresiva primaria en los ratones C57Bl6. Por lo tanto, este modelo se considera predictivo para las formas de SM progresiva crónica, en particular para PPMS.

25 Mielina oligodendrocito glicoproteína (pMOG₃₅₋₅₅) - en lo sucesivo denominada MOG - se aplica mediante inyección subcutánea. MOG es una proteína derivada de la mielina. Su dominio proteico extracelular similar a las inmunoglobulinas se expresa en la membrana celular de los oligodendrocitos (Delarasse et al., 2013, Immunology 140(4): pp. 456-464). En las dos semanas posteriores a la inmunización con una emulsión que comprende MOG y Adyuvante Completo de Freund (CFA) y la estimulación con la toxina de la tos ferina se inician respuestas inmunitarias periféricas que posteriormente causan una inflamación en el CNS. Posteriormente, pueden verse zonas de desmielinización en asociación con inflamación perivasculares, infiltrados celulares y parálisis progresivamente ascendente. EAE inducida por MOG se desarrolla como una forma progresiva primaria en ratones H2b (es decir, C57BL6/J) y como forma clínica recidivante progresiva en ratones H2U (Kerlero de Rosbo et al., 1995, Eur J Immunol 25, pp. 985-993; Mendel et al., 1995, Eur J Immunol 25, pp. 1951-1959).

35 A continuación se describen tres experimentos EAE-MOG diferentes. La inducción y la puntuación se realizaron de la misma manera en los tres experimentos:

40 Inducción: Los ratones se inmunizaron mediante inyección s.c. de una emulsión compuesta por 200 pg de péptido MOG35-55 (Genemed Synthesis, San Francisco, CA) en Adyuvante Completo de Freund (CFA, Difco, Detroit, EEUU) que contiene 0,5 mg (por inyección) de *Mycobacterium tuberculosis*. Cada ratón recibió inyecciones subcutáneas de 200 µl de la emulsión divididas equitativamente entre dos sitios, el flanco izquierdo y derecho, que drenaban en los ganglios linfáticos axilares. Se utilizó toxina de la tos ferina (Calbiochem, Nottingham, Reino Unido) como coadyuvante y se administró i.p. a la dosis de 200 ng/ratón en el día 0 y 200 ng/ratón en el día 2 después de la inmunización.

Debido a aspectos de calidad, a los ratones considerados como SHAM se les inyectó únicamente Adyuvante de Freund. No se mencionan más a continuación.

45 Puntuación: a partir del día 7 después de la inmunización, los animales fueron examinados individualmente para determinar la presencia de parálisis de acuerdo con la siguiente puntuación: 0 = sin signos de enfermedad; 0,5 = parálisis parcial de la cola; 1 = parálisis de la cola; 1,5 = parálisis de la cola + parálisis unilateral parcial de las extremidades posteriores; 2 = parálisis de la cola + debilidad de las patas traseras o parálisis parcial de las patas traseras; 2,5 = parálisis de la cola + parálisis parcial de las patas traseras (pelvis baja); 3 = parálisis de la cola + parálisis completa de las patas traseras; 3,5 = parálisis de la cola + parálisis completa de las patas traseras + incontinencia; 4 = parálisis de la cola + parálisis de las extremidades posteriores + debilidad o parálisis parcial de las extremidades anteriores; 5 = moribundo o muerto.

55 Se investigaron los siguientes parámetros en los tres experimentos: Se calculó una puntuación acumulativa para cada ratón sumando las puntuaciones diarias desde el día de inicio (puntuación de la enfermedad $\geq 0,5$) hasta el final del tratamiento. Se evaluó una puntuación máxima tomando la puntuación más alta alcanzada a lo largo del experimento para cada animal. La incidencia de la enfermedad se determinó sumando el número de animales por grupo que alguna vez mostró una puntuación $\geq 0,5$. Este parámetro mostró que el modelo EAE MOG funcionó bien en los tres

experimentos. La duración de la enfermedad se calculó asignando a cada día una puntuación de 0 y 1 para cualquier puntuación clínica superior a 0 para cada animal. El inicio de la enfermedad se determinó tomando el primer día en que un animal mostró una puntuación $\geq 0,5$. Los animales que nunca mostraron ningún síntoma no fueron evaluados.

5 La observación de los animales tuvo lugar en una sala tranquila. Los signos clínicos se controlaron diariamente y el peso corporal se controló tres veces por semana en cada grupo de tratamiento de manera ciega. Los animales que alcanzaron una puntuación de 3 fueron monitoreados de cerca y se inició atención de apoyo, si fue necesario. A estos animales se les ofreció alimento blando para favorecer el consumo de alimento y se equilibró la pérdida de líquidos y minerales con las respectivas inyecciones subcutáneas. Los ratones que alcanzaron una puntuación de 4 fueron sacrificados éticamente. Además, los animales con más del 20 % de pérdida de peso corporal y/o los animales que experimentaron dolor o sufrimiento intenso fueron eutanasiados independientemente de la puntuación clínica. La sustancia utilizada en estos experimentos está de acuerdo con la forma polimórfica I de la sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona (procedente de la producción GMP del solicitante) como se describe en el documento WO 2011/107295 y se denominará Forma I en lo sucesivo. La Forma I se ha descrito como predominantemente inmunoestimulante en comparación con el efecto predominantemente inmunosupresor de la Forma II también descrito en el documento WO2011/107295 A1. Sin embargo, ambas formas se han descrito como inmunomoduladoras. Pero, cuando se trata de efectos sobre lesiones neurodegenerativas, ambas formas deben considerarse por igual. Aunque pueden ocurrir ligeras diferencias en biodisponibilidad y farmacocinética entre estas dos formas cuando se proporcionan en formulaciones específicas, el efecto cualitativo de ambas formas es el mismo. Se utilizó dexametasona (Soldesam®) como fármaco de control positivo. En todos los experimentos, el tratamiento intraperitoneal con el compuesto de ensayo pareció tolerarse bien, a juzgar por el estado clínico de los ratones y por la variación del peso corporal similar a la de los ratones tratados con vehículo. No hubo cambios significativos en el peso corporal en los grupos durante todo el estudio.

A - Efectos profilácticos tardíos (I)

25 Diseño del estudio: Cinco grupos de 10 animales cada uno fueron tratados con sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona durante 40 días consecutivos bajo un régimen profiláctico tardío que comenzó el día 7 después de la inmunización con inyecciones intraperitoneales una vez al día, como se describe en la siguiente tabla.

Grupo	Tratamiento	Dosis diaria
1	Forma I	0,5mg/kg
2	Forma I	1,5mg/kg
3	Forma I	4,5mg/kg
4	dexametasona	0,3mg/kg
5	vehículo	-

30 Un animal del grupo que recibió una dosis de 0,5 mg/kg de Forma I murió el día 1 (no se evaluó la puntuación). Otro animal tratado con 4,5 mg/kg de Forma I murió el día 21 (puntuación de 1,5 en ese momento). Por lo tanto, para la evaluación estadística, se redujo ligeramente el número de animales. Ambos ratones murieron independientemente del tratamiento, la puntuación hasta entonces no se evaluó. Las dosis de los compuestos se eligieron según modelos animales crónicos previos con Forma I.

35 Resultados: El modelo EAE-MOG funcionó bien. Los signos clásicos de EAE comenzaron a aparecer en los animales de control tratados con vehículo 13 días después de la inmunización. El tratamiento profiláctico tardío con Forma I mostró un efecto dependiente de la dosis en el curso de la enfermedad con una concentración de Forma I de 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg y 4,5 mg/kg, en comparación con los ratones tratados con vehículo. Los efectos con 4,5 mg/kg fueron superponibles a los observados con dexametasona. En la Figura 1 se muestra el curso de la puntuación clínica media por grupo a lo largo del tiempo.

40 La evaluación de la puntuación acumulativa muestra una reducción dependiente de la dosis de la puntuación con concentraciones aumentadas de la Forma I que muestran una reducción significativa de la puntuación por 4,5 mg/kg de la Forma I en comparación con los ratones tratados con vehículo. La dexametasona también redujo significativamente la puntuación acumulativa. La Figura 2 resume las puntuaciones acumulativas por grupo.

45 Como era de esperar, las puntuaciones más altas se alcanzaron en el grupo de vehículos. La concentración de 4,5 mg/kg de Forma I muestra una reducción significativa de la puntuación máxima en comparación con los ratones tratados con vehículo. Con dexametasona también se redujo significativamente, mientras que la Forma I en una concentración de 0,5 mg/kg y 1,5 mg/kg provoca solo una ligera reducción de la manifestación máxima de la enfermedad, en comparación con los ratones tratados con vehículo (datos no mostrados).

Con respecto a la incidencia de enfermedades, se detectó un efecto dependiente de la dosis de Forma I. Los ratones tratados con concentraciones de Forma I de 0,5 o 1,5 mg/kg muestran una incidencia menor que los ratones tratados

con vehículo. Se pudo observar una incidencia claramente reducida en los grupos tratados con dexametasona o 4,5 mg/kg de Forma I (datos no mostrados).

- 5 El tratamiento profiláctico tardío con la Forma I mostró un efecto dependiente de la dosis sobre la duración de la enfermedad, alcanzando un efecto estadísticamente significativo con la dosis de 4,5 mg/kg de MP 1032 en comparación con vehículo. Además, dexametasona reduce significativamente la duración de la enfermedad (datos no mostrados). El inicio de la enfermedad fue significativamente más tardío en los grupos con 4,5 mg/kg de Forma I y dexametasona, en comparación con los ratones tratados con vehículo. Hubo una dependencia de la dosis en el inicio de la enfermedad en ratones tratados con Forma 1 (datos no mostrados).

B - Efectos profilácticos tardíos (II)

- 10 Diseño del estudio: Ya que la administración de 4,5 mg/kg de Forma I resultó ser la más eficaz (Ejemplo A), se repitió el experimento con 10 animales más que recibieron 4,5 mg/kg de Forma I en comparación con dos grupos de 6 animales a los que se administró Vehículo y Dex. El régimen profiláctico tardío comenzó el día 7 después de la inmunización, por vía de inyecciones i.p. una vez al día durante 43 días consecutivos.

Grupo	Tratamiento	Dosis diaria
1	Forma I	4,5mg/kg
2	dexametasona	0.3mg/kg
3	vehículo	-

- 15 Para la evaluación estadística, el número de animales se redujo ligeramente ya que dos animales del grupo que recibió una dosis de 4,5 mg/kg de Forma I y un animal del grupo de dexametasona murieron antes de que comenzara el tratamiento. Por lo tanto, los tres ratones murieron independientemente del tratamiento, no se evaluó la puntuación hasta entonces.

- 20 Resultados: El modelo EAE-MOG funcionó bien, aunque el curso clínico fue más agresivo en comparación con el primer estudio (A). Los signos clásicos de EAE ya comenzaron a aparecer en los animales de control tratados con vehículo 7 días después de la inmunización. Para el tratamiento profiláctico tardío con 4,5 mg/kg de Forma I, se pudieron confirmar los resultados del primer estudio (A). Este tratamiento condujo a una mejora significativa del curso clínico en comparación con los ratones tratados con vehículo. El curso de la puntuación clínica promedio por grupo a lo largo del tiempo se muestra en la Figura 3.

- 25 Se calculó una puntuación acumulativa para cada ratón sumando las puntuaciones diarias desde el día de inicio (puntuación de la enfermedad $\geq 0,5$) hasta el final del tratamiento. La evaluación de la puntuación acumulativa mostró una reducción estadísticamente significativa de la puntuación en el grupo de la Forma I de 4,5 mg/kg en comparación con el grupo del vehículo. La Dexametasona también redujo significativamente la puntuación acumulativa. La Figura 4 resume las puntuaciones acumulativas por grupo.

- 30 De nuevo, las puntuaciones más altas se alcanzaron en el grupo del vehículo y el grupo con 4,5 mg/kg de Forma I mostró una tendencia hacia la reducción de la puntuación máxima en comparación con los ratones tratados con vehículo. Con dexametasona se redujo significativamente (datos no mostrados).

- 35 No se pudieron mostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la incidencia de la enfermedad. El tratamiento profiláctico tardío con la Forma I mostró una reducción estadísticamente significativa de la duración de la enfermedad en comparación con vehículo. Además, la dexametasona redujo significativamente la duración de la enfermedad (datos no mostrados).

El inicio de la enfermedad no fue significativamente más tarde en los grupos tratados con 4,5 mg/kg de Forma I y dexametasona, en comparación con los ratones tratados con vehículo.

C - Efectos terapéuticos

- 40 Diseño del estudio: La dosis más eficaz de Forma I (4,5 mg/kg) que se encuentra en el Ejemplo A también se investigó en 10 animales en un modelo terapéutico. Se usaron dos grupos de 6 animales cada uno para vehículo y dexametasona. Los animales en el régimen terapéutico recibieron una vez al día inyecciones i.p. durante 30 días consecutivos, a partir del primer día con una puntuación clínica igual o superior a 0,5.

Grupo	Tratamiento	Dosis diaria
1	Forma I	4,5mg/kg
2	dexametasona	0.3mg/kg
3	vehículo	-

Las dosis de los compuestos se eligieron según el modelo (A) de EAE realizado previamente. Para la evaluación estadística, el número de animales se redujo ligeramente, ya que dos animales del grupo que recibió una dosis de 0,3 mg/kg de dexametasona y un animal del grupo que recibió una dosis de 4,5 mg/kg de Forma I murieron antes de que comenzara el tratamiento. Por lo tanto, los tres ratones murieron independientemente del tratamiento, no se evaluó la puntuación hasta entonces. Otros dos animales del grupo al que se administró una dosis de 4,5 mg/kg de la Forma I no desarrollaron la enfermedad y, por lo tanto, no fueron dosificados ni evaluados estadísticamente. Resultados: El modelo EAE-MOG funcionó bien, aunque el curso clínico fue más agresivo en comparación con el primer estudio (A). Los signos clásicos de EAE ya comenzaron a aparecer en los animales de control tratados con vehículo 7 días después de la inmunización.

También para el tratamiento terapéutico, la Forma I de 4,5 mg/kg resultó ser una buena opción, ya que este tratamiento condujo a una mejora estadísticamente significativa del curso clínico en comparación con los ratones tratados con vehículo. El curso de la puntuación clínica promedio por grupo a lo largo del tiempo se muestra en la Figura 5.

Se calculó una puntuación acumulativa para cada ratón sumando las puntuaciones diarias desde el día de inicio (puntuación de la enfermedad $\geq 0,5$) hasta el final del tratamiento. La evaluación de la puntuación acumulativa mostró una reducción estadísticamente significativa de la puntuación en el grupo de la Forma I de 4,5 mg/kg en comparación con el grupo del vehículo. La dexametasona también redujo significativamente la puntuación acumulativa. La Figura 6 resume las puntuaciones acumulativas por grupo.

El grupo al que se administró 4,5 mg/kg de Forma I mostró una reducción clara pero estadísticamente no significativa de la puntuación máxima en comparación con los ratones tratados con vehículo. El mismo resultado se encontró para dexametasona (Figura 7).

No se pudieron mostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la incidencia de la enfermedad. El tratamiento terapéutico con la Forma I mostró una tendencia hacia la reducción de la duración de la enfermedad en comparación con el vehículo. Dexametasona redujo significativamente la enfermedad.

El inicio de la enfermedad no fue significativamente más tardío en los grupos tratados con 4,5 mg/kg de Forma I y dexametasona, en comparación con los ratones tratados con vehículo.

2 – Artritis inducida por adyuvante en ratas Lewis (Ejemplo de referencia)

La Forma I ha sido probado anteriormente en artritis inducida por adyuvante (AIA) en ratas Lewis, un modelo animal que refleja la artritis reumatoide humana (Kannan et al., 2005, Pathophysiology 12, pp. 167-181). La enfermedad se puede inducir en ratas Lewis mediante una única inoculación intracutánea de micobacterias muertas suspendidas en ACF. La Forma I fue administrada i.p. a dosis diarias de 0,5, 1 y 5 mg/kg durante 3 semanas como tratamiento profiláctico tardío a partir del día 7 después de la inmunización. Se utilizó un grupo de vehículo como control negativo y dexametasona (0,3 mg/kg) como control positivo. Las ratas fueron evaluadas en relación con la artritis diariamente por un observador que desconocía el tratamiento de acuerdo con un sistema de puntuación macroscópico. Se calculó un índice de artritis para cada rata sumando las puntuaciones de las patas individuales. En relación con las ratas tratadas con vehículo, el tratamiento con la dosis baja de la Forma I (0,5 mg/kg) redujo significativamente la puntuación artrítica de la enfermedad a partir del día 26 al 37, la dosis media (1 mg/kg) del 19 al 37 y la dosis más alta (5 mg/kg) solo el día 33. La dosis más eficaz fue la media que también fue capaz de reducir significativamente la puntuación acumulativa de la enfermedad en comparación con vehículos (datos no mostrados).

3 – Niveles de citocinas tras la administración de una dosis subletal de LPS en ratones CD1 (Ejemplo de referencia):

La Forma polimórfica II de sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona como se describe en el documento WO 2011/107295 se denominará Forma II a continuación. La Forma II se probó anteriormente por sus efectos sobre los niveles circulantes de TNF-alfa e IL-6 2 y 4 horas después de la administración de una dosis subletal de LPS en ratones CD1. Por lo tanto, la Forma II se administró i.p. a la dosis de 0,5, 1,5 y 15,0 mg/kg 15 minutos antes de la estimulación con LPS. Se utilizó un grupo de vehículo como control negativo y dexametasona (0,3 mg/kg) como control positivo. La Forma II redujo significativamente los niveles sanguíneos de citoquinas inflamatorias provocadas por la inyección con una dosis subletal de LPS. Se obtuvieron resultados significativos para TNF-alfa después de 2 horas y para IL-6 después de 2 y después de 4 horas. La dosis de 0,5 mg/kg mostró la mejor eficacia en la regulación negativa tanto de TNF-alfa como de IL-6. La regulación a la baja de TNF-alfa fue significativa en comparación con vehículo en

las dosis de Forma II de 0,5 mg/kg y 1,5 mg/kg, pero no para 15 mg/kg. La regulación a la baja de IL-6 fue significativa en comparación con vehículo en las dosis de Forma II de 0,5 mg/kg, pero no para 1,5 mg/kg y 15 mg/kg (datos no mostrados).

5 En un segundo experimento, la dosis eficaz de 0,5 mg/kg i.p. fue confirmada también para la Forma I. Además, se demostró que también hubo un efecto cuando la Forma I se aplicó por vía oral (datos no mostrados).

4 – *Regímenes de tratamiento*: A un paciente con sospecha o diagnóstico reciente de PPMS o SPMS y una EDSS de 4.0 se le pueden administrar 200 mg de sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona dos veces al día. Luego se realiza la determinación de la EDSS cada 6 meses. El primer cambio de la EDSS se ve después de 18 meses como un aumento por 0,5 puntos. Por lo tanto, la dosis se aumenta a 300 mg dos veces al día. Se observa un segundo cambio en la EDSS 6 meses después del ajuste de la dosis, la EDSS vuelve a ser 4,0. 36 meses después del ajuste de la dosis, la EDSS vuelve a ser 4,5. No hace falta ajustar la dosis. Cinco años (60 meses) después del inicio del tratamiento, el paciente muestra una progresión en la discapacidad de 0,5 puntos en la EDSS. Si el paciente permanece sin tratamiento, debe esperarse una progresión de aproximadamente 1,5 a 2,0. A otro paciente con PPMS o SPMS previamente diagnosticado y una EDSS de 5.0, dependiendo del curso de la progresión de la EDSS, se le puede administrar opcionalmente un bolo parenteral de 600 mg de sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona por vía intravenosa antes del siguiente inicio del régimen de tratamiento. Luego se le puede administrar al paciente 300 mg de sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona dos veces al día durante un período de 2 semanas, seguido posteriormente de la administración de 200 mg una vez al día durante un período de 6 semanas. Luego, durante las próximas 4 semanas, no se administra el principio activo antes de que comience la siguiente ronda de tratamiento. La próxima ronda de tratamiento puede variar en las dosis utilizadas y la duración de los tratamientos dependiendo de la progresión de la enfermedad

Breve descripción de las figuras

En todas las leyendas de las figuras, Forma I se refiere a la Forma I antes mencionada de sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona y Dex a dexametasona.

25 La Fig. 1 muestra el curso de la puntuación de discapacidad clínica media por grupo a lo largo del tiempo en un modelo de ratón EAE-MOG profiláctico tardío (Ejemplo 1A).

La Fig. 2 muestra una puntuación acumulativa (media + SEM) que se calculó para cada ratón sumando las puntuaciones diarias desde el día de inicio (puntuación de la enfermedad $\geq 0,5$) hasta el final del tratamiento en un modelo de ratón EAE-MOG profiláctico tardío (Ejemplo 1A). Se ha realizado una prueba de Mann-Whitney de dos colas. La significación estadística se muestra de la siguiente manera: $p < 0,001 = ***$; $p = 0,001$ a $< 0,01 = **$, $p = 0,01$ a $0,05 = *$, en comparación con vehículo.

La Fig. 3 muestra el curso de la puntuación de discapacidad clínica media por grupo a lo largo del tiempo en un modelo de ratón EAE-MOG profiláctico tardío (Ejemplo 1 B).

35 La Fig. 4 muestra una puntuación acumulativa (media + SEM) que se calculó para cada ratón sumando las puntuaciones diarias desde el día de inicio (puntuación de la enfermedad $\geq 0,5$) hasta el final del tratamiento en un modelo de ratón EAE-MOG profiláctico tardío (Ejemplo 1B). Se ha realizado una prueba de Mann-Whitney de dos colas. La significación estadística se muestra de la siguiente manera: $p < 0,001 = ***$; $p = 0,001$ a $< 0,01 = **$, $p = 0,01$ a $0,05 = *$, en comparación con vehículo.

40 La Fig. 5 muestra el curso de la puntuación de discapacidad clínica media por grupo a lo largo del tiempo en un modelo de ratón EAE-MOG terapéutico (Ejemplo 1C).

La Fig. 6 muestra una puntuación acumulativa (media + SEM) que se calculó para cada ratón sumando las puntuaciones diarias desde el día de inicio (puntuación de la enfermedad $\geq 0,5$) hasta el final del tratamiento en un modelo de ratón EAE-MOG terapéutico (Ejemplo 1C). Se ha realizado una prueba de Mann-Whitney de dos colas. La significación estadística se muestra de la siguiente manera: $p < 0,001 = ***$; $p = 0,001$ a $< 0,01 = **$, $p = 0,01$ a $0,05 = *$, en comparación con vehículo.

45 La Fig. 7 muestra la puntuación máxima (media + SEM), es decir, el pico de síntomas que se determinó tomando la puntuación más alta alcanzada a lo largo del experimento para cada ratón en un modelo de ratón EAE-MOG terapéutico (Ejemplo 1C). Se ha realizado una prueba de Mann-Whitney de dos colas. La significación estadística se muestra de la siguiente manera: $p < 0,001 = ***$; $p = 0,001$ a $< 0,01 = **$, $p = 0,01$ a $0,05 = *$, en comparación con vehículo.

50

REIVINDICACIONES

1. 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de formas progresivas crónicas de esclerosis múltiple.
- 5 2. La sustancia para uso según la reivindicación 1, en la que dicha sustancia es una sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona.
3. La sustancia para uso según la reivindicación 2, en la que dicha sustancia es un polimorfo cristalino de la sal sódica de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona seleccionado de un grupo que comprende la Forma I, la Forma II y la Forma III, en la que dichas Forma I, Forma II y Forma III, respectivamente, se caracterizan por los siguientes valores de cristalografía determinados mediante diagramas de rayos X de polvo:
- 10 Forma I:
valores d: 13,5; 6,9; 5,2; 4,6; 3,9; 3,5; 3,4; 3,3; 3,1; 3,0 y/o
valores 2-theta: 6,5; 12,7; 16,9; 19,3; 22,8; 25,8; 26,6; 27,2; 28,7; 30,3;
- Forma II:
valores d: 12,9; 7,9; 7,1; 6,5; 5,3; 4,0; 3,7; 3,6; 3,3; 3,2 y/o
15 valores 2-theta: 6,8; 11,2; 12,5; 13,7; 16,7; 22,4; 24,3; 24,9; 27,2; 27,8;
- Forma III:
valores d: 13,131; 7,987; 7,186; 6,566; 6,512; 5,372; 3,994; 3,662; 3,406; 3,288; 3,283; 3,222; 3,215; 3,127; 2,889 y/o
valores 2-theta: 6,73; 11,07; 12,31; 13,48; 13,59; 16,49; 22,24; 24,29; 26,14; 27,10; 27,14; 27,67; 27,72; 28,52; 30,93.
- 20 4. La sustancia para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que dicha forma crónica progresiva de esclerosis múltiple es esclerosis múltiple progresiva primaria.
5. La sustancia para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en la que dicha forma crónica progresiva de esclerosis múltiple es esclerosis múltiple progresiva secundaria.
6. La sustancia para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha sustancia se utiliza en una
25 terapia combinada junto con al menos un fármaco utilizado en terapias modificadoras de la enfermedad o sintomáticas para esclerosis múltiple, en la que dicho al menos un fármaco se selecciona de un grupo que comprende interferones beta, acetato de glatiramer, fingolimod, teriflunomid, mitoxantrona, natalizumab, laquinimod, dimetil fumarato, alemtuzumab, idebenona, ibudilast, ocrelizumab, metilprednisolona, ciclofosfamida, piracetam, clorhidrato de piridoxina, vitamina D, gabapentina, carbamazepina, pregabalina, oxcarbazepina, clonazepam, baclofeno, tizanidina,
30 inyecciones localizadas de toxina botulínica, propranolol, primidona, modafinilo, armodafinilo, metilfenidato, fampridina, dalfampridina, amantadina, solifenacina, darifenacina, tolterodina, fesoterodina, trospio y oxibutinina.
7. La sustancia para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha sustancia se utiliza como monoterapia.
8. Una composición para uso en el tratamiento de formas progresivas crónicas de esclerosis múltiple, en la que
35 dicha composición contiene 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, y un vehículo.
9. Una composición para uso según la reivindicación 8, en la que dicha composición contiene adicionalmente al menos un excipiente seleccionado de un grupo que comprende potenciadores de penetración; agentes aglutinantes; antiadherentes; disolventes; agentes solubilizantes; revestimientos; colorantes; disgregantes; sustancias
40 saborizantes; sustancias aromáticas; agentes espesantes; deslizantes; lubricantes; conservantes; sorbentes; edulcorantes; vehículos; agentes espumantes; emulsionantes; diluyentes; agentes antiaglomerantes y opacificantes.
10. Combinación de 5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazindiona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente activo seleccionado de un grupo que comprende fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos; inmunomoduladores; agentes inmunoestimulantes; agentes inmunosupresores; potenciadores
45 cognitivos, antidepresivos y otros agentes modificadores del estado de ánimo; agentes para prevenir la pérdida de densidad ósea; agentes para prevenir la apnea del sueño y agentes modificadores del sueño; agentes para tratar o prevenir la disfunción sexual; agentes para tratar el síndrome metabólico; agentes para tratar lesiones cutáneas como escaras por presión o intertrigo; antibióticos; agentes antiinfecciosos como agentes antivirales, agentes antifúngicos, agentes antiprotozoarios y antihelmínticos; fármacos analgésicos; anestésicos locales; anticoagulantes; antiagregantes plaquetarios; relajantes musculares y agentes tónicos para uso en el tratamiento de formas progresivas
50 crónicas de esclerosis múltiple.
11. La sustancia para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, la composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9 o una combinación para uso según la reivindicación 10, en la que dicha sustancia, composición o combinación se aplica por vía oral.
12. La sustancia para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, la composición para uso según

cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9 o una combinación para uso según la reivindicación 10, en la que dicha sustancia, composición o combinación se administra a un sujeto que lo necesite durante al menos dos semanas utilizando una dosis diaria entre 50 mg y 1200 mg.

- 5 13. La sustancia para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, la composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9 o una combinación para uso según la reivindicación 10 en el tratamiento de formas progresivas de esclerosis múltiple, caracterizada por la administración de una dosis eficaz a un sujeto que lo necesite, en la que la dosis eficaz se adapta regularmente según la progresión de la discapacidad que se determina por la escala EDSS, en la que dicha sustancia se administra una o más veces al día durante al menos 12 meses antes de la primera adaptación de la dosificación utilizando una dosis eficaz entre 200 mg y 600 mg diarios.
- 10 14. La sustancia para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, la composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9 o una combinación para uso según la reivindicación 10 en el tratamiento de formas progresivas de esclerosis múltiple, en la que el ingrediente activo se administra a un sujeto que lo necesite y que muestra al menos un síntoma típico de PPMS, seleccionado de un grupo que comprende desequilibrio que aumenta gradualmente; debilidad de las extremidades; rigidez, entumecimiento u hormigueo de las extremidades o
- 15 de la parte inferior del tronco; cambios en el intestino, la vejiga o la función sexual.

Fig. 1:

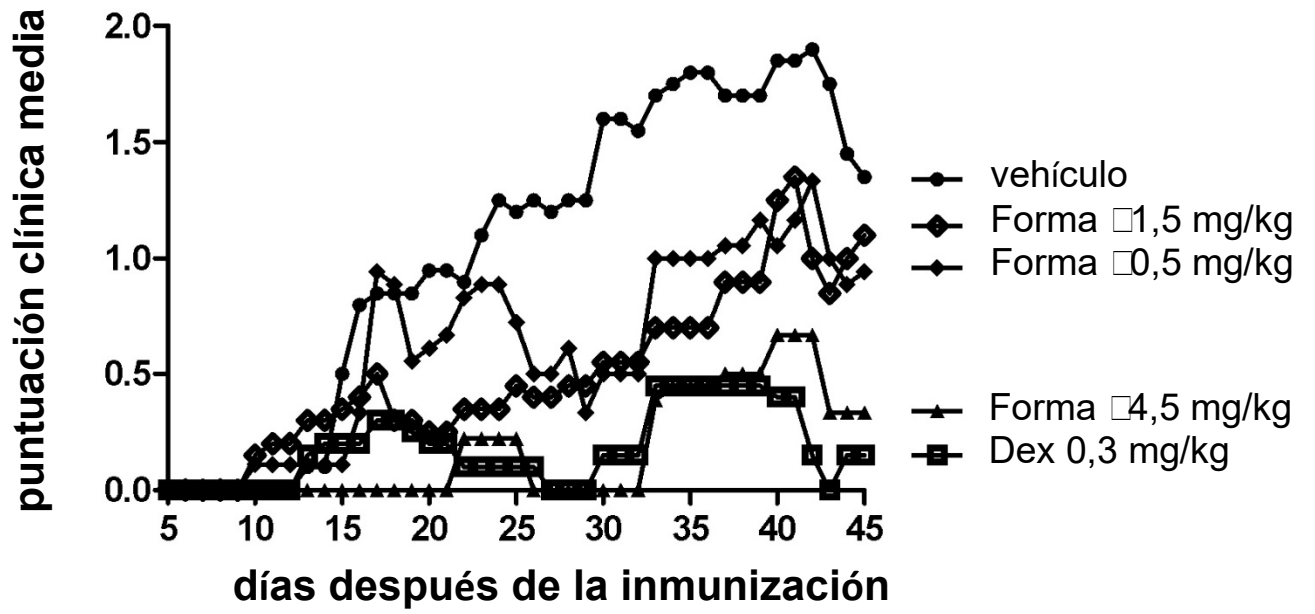


Fig. 2:

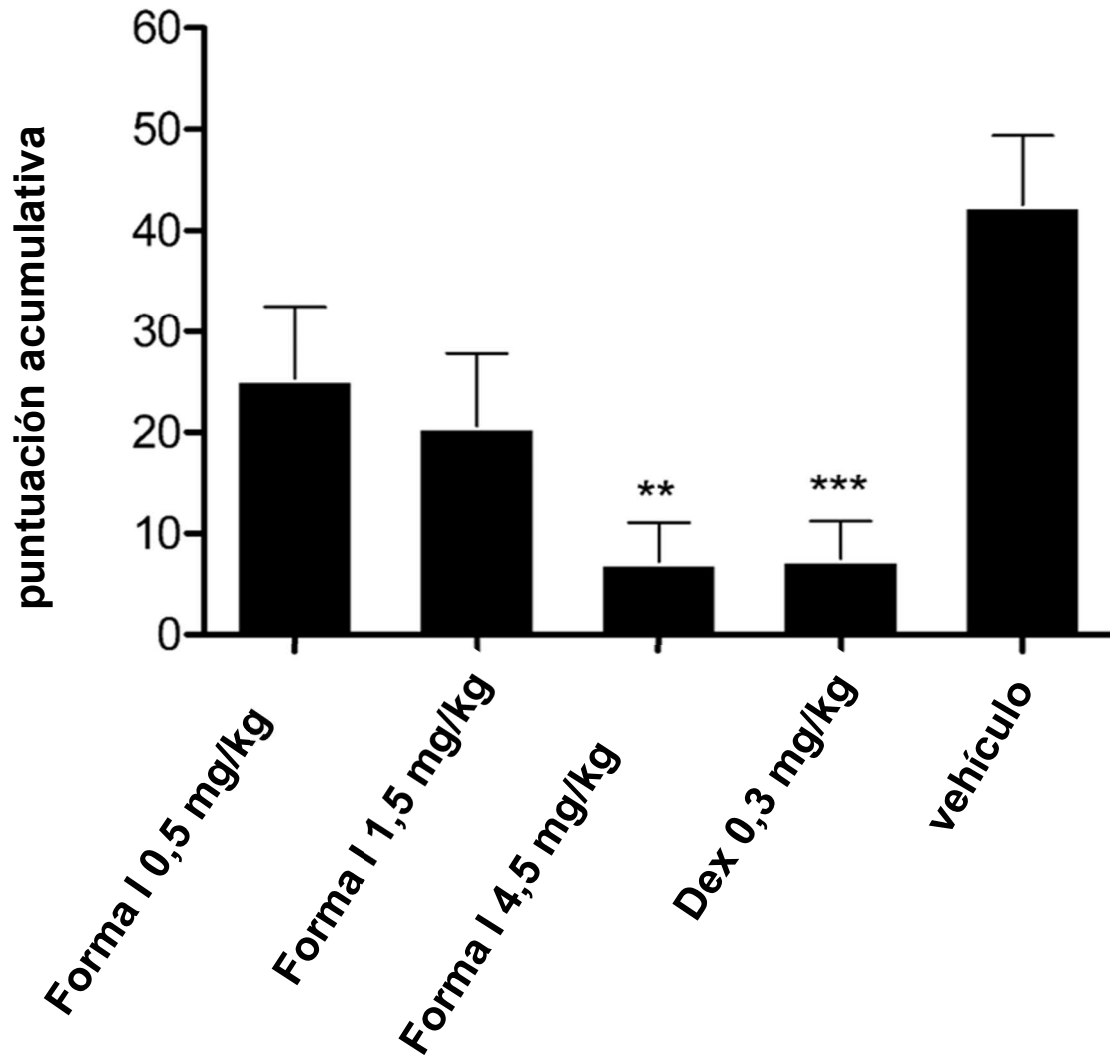


Fig. 3:

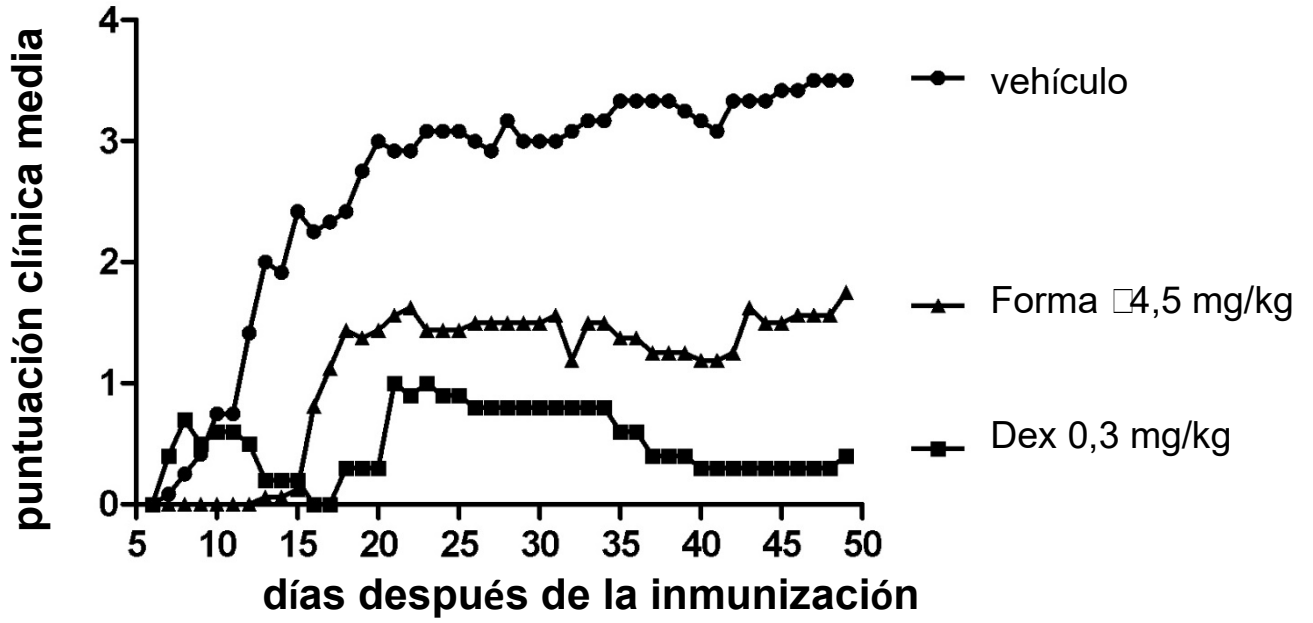


Fig. 4:

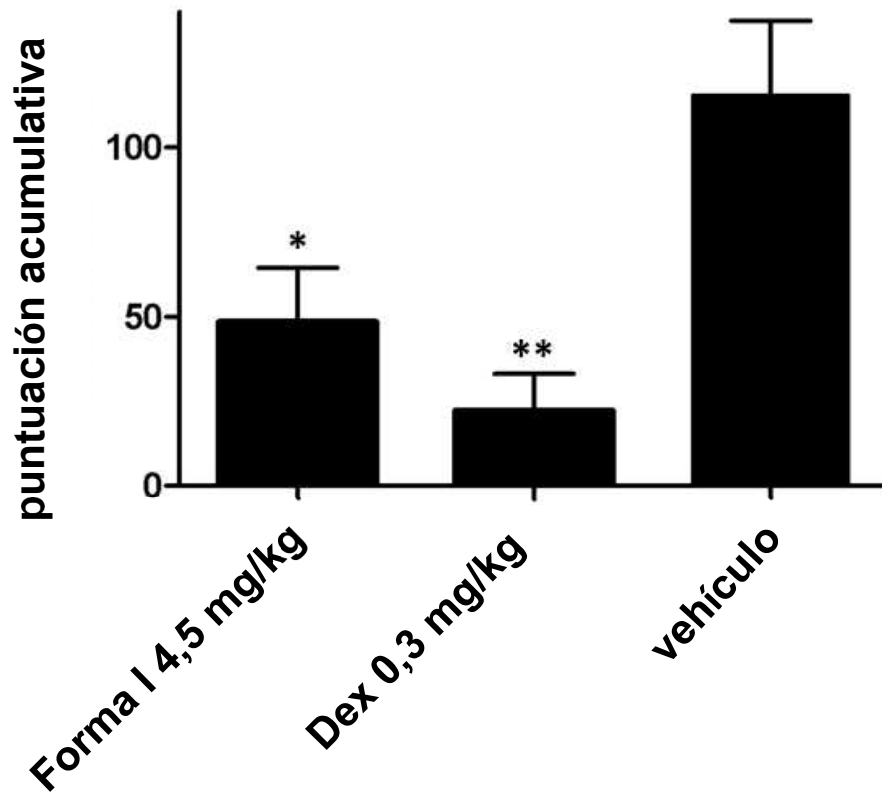


Fig. 5:

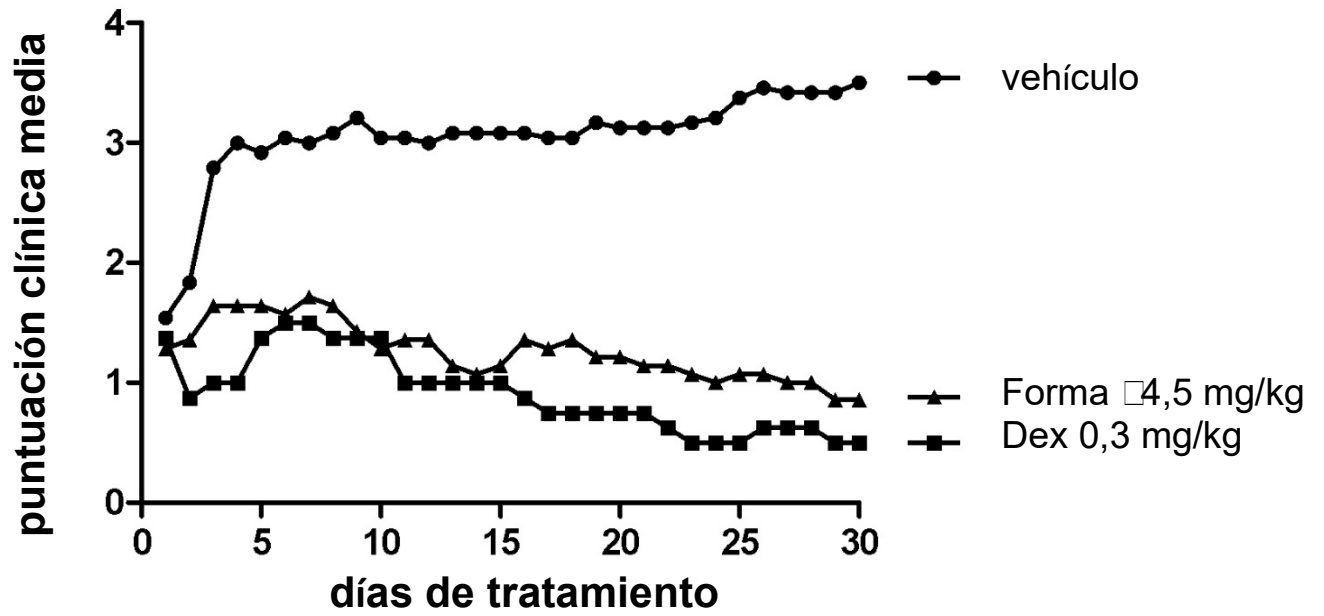


Fig. 6:

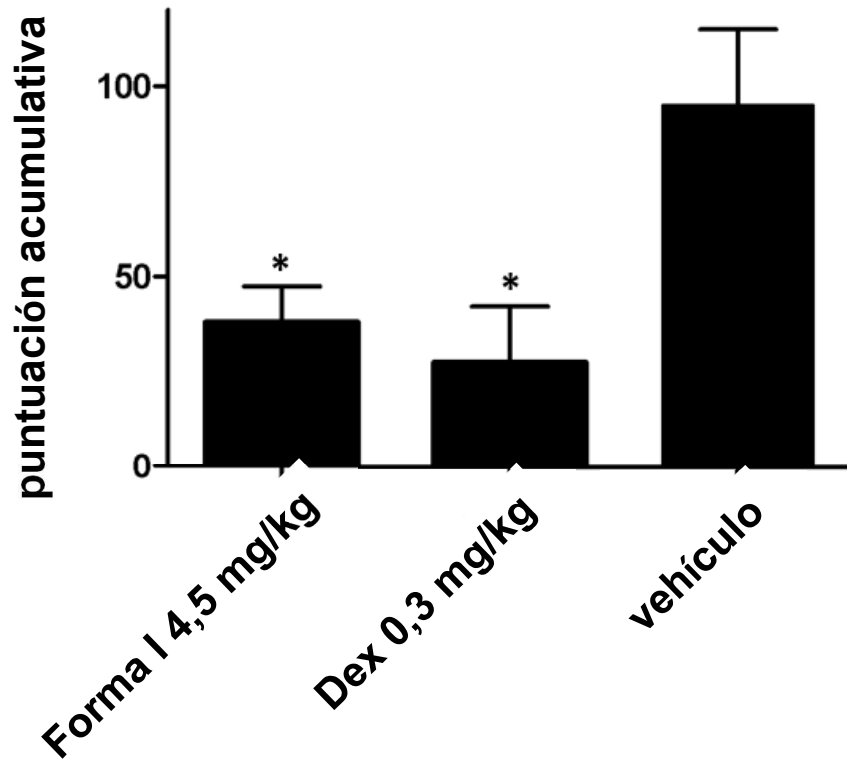


Fig. 7:

