

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 961 334**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/06 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2016 PCT/US2016/014312**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2016 WO16118741**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2016 E 16703409 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023 EP 3247340**

(54) Título: **Expresión inducida del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) para el tratamiento de enfermedades neuromusculares y/o neurodegenerativas**

(30) Prioridad:

22.01.2015 US 201562106365 P

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

11.03.2024

(73) Titular/es:

**MITOCHON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
970 Cross Lane
Blue Bell, PA 19422, US**

(72) Inventor/es:

**ALONSO, ROBERT y
GEISLER, JOHN, GERARD**

(74) Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 961 334 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

Expresión inducida del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) para el tratamiento de enfermedades neuromusculares y/o neurodegenerativas

5

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad con respecto a la solicitud provisional de Estados Unidos 62/106365, presentada el 22 de enero de 2015.

10

Antecedentes de la invención

[0002] El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es una de las diversas proteínas endógenas que juegan papeles clave en el desarrollo neuronal. El BDNF influye en el crecimiento nervioso como neurotrofina y/o como miocina. Por lo tanto, existe una necesidad de métodos mejorados para inducir la expresión del BDNF. La presente invención se refiere al descubrimiento de que el BDNF se puede inducir endógenamente para incrementar su expresión por administración de DNP, y de que hay un intervalo de dosis entre 0.001 mg/kg y menos de 10 mg/kg que es útil en la expresión del BDNF y no nocivo para el paciente. Además, hay muchos enfoques en marcha para pasar el BDNF por la barrera hematoencefálica con el fin de tratar un huésped de enfermedades. Por ejemplo, estas enfermedades incluyen, aunque sin carácter limitativo, lesiones traumáticas, ictus, enfermedad de Huntington, epilepsia, Esclerosis Múltiple (MS), lupus, diabetes de tipo 1 y tipo 2, Diabetes del Adulto de Inicio Juvenil (MODY), Miastenia Grave (MG), Artritis Reumatoide (RA), enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), síndrome metabólico, Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), quemaduras graves, envejecimiento, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), ataxia de Friedreich, enfermedad de Batten, enfermedad de Alzheimer, neuritis óptica, neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), autismo, síndrome de Rett, enfermedad de Batten, síndrome de Angelman, enfermedad de Leigh, síndrome X frágil, esquizofrenia, depresión, enfermedad de Parkinson y enfermedades mitocondriales. El tratamiento funciona mediante el proceso de revertir, ralentizar o prevenir trastornos neuromusculares, neurodegenerativos, autoinmunes, del desarrollo y/o metabólicos.

Campo de la invención

30

[0003] La presente invención se refiere a métodos de tratamiento de una enfermedad neuromuscular y/o neurodegenerativa. En la descripción toda referencia a métodos de tratamiento se refiere al compuesto de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del tipo mencionado. Específicamente, la presente invención se refiere a inducir endógenamente a que los órganos sistémicos de una persona incrementen la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro ("BDNF") mediante la administración del desacoplador mitocondrial (protoónforo o ionóforo) 2,4-dinitrofenol ("DNP") a un paciente que lo necesite, usando una dosis eficaz de aproximadamente 0.01 mg/kg a menos de 1 mg/kg de peso corporal.

40

[0004] De Felice et al. (Life, 58(4):185-191, abril de 2006) dan a conocer propiedades novedosas neuroprotectoras, neuritogénicas y antiamiloidogénicas del 2,4-dinitrofenol.

[0005] El documento WO 2015/031756 A1 describe que se pueden usar formulaciones de 2,4-dinitrofenol en el tratamiento de una serie de enfermedades, aunque se centra en las enfermedades y trastornos seleccionados del grupo consistente en enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatosis hepática, diabetes de tipo 2 (T2D), lipodistrofia adquirida, lipodistrofia (heredada), lipodistrofia parcial, hipertrigliceridemia, obesidad, síndrome metabólico, síndrome de Rett, síndrome metabólico asociado al envejecimiento, enfermedades metabólicas asociadas a un aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS), ataxia de Friedreich, resistencia a la insulina, fibrosis hepática, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, y en donde la dosis eficaz del 2,4-dinitrofenol está entre 1 mg/kg y 10 mg/kg.

50

[0006] El documento US 2010/0130597 A1 da a conocer compuestos inhibidores de DNA-PKcs para su uso en la regulación energética y la función cerebral.

Breve sumario de la invención

55

[0007] La presente invención se refiere al 2,4-Dinitrofenol (DNP), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la epilepsia o la esclerosis lateral amiotrófica según se define en las reivindicaciones. En una de las realizaciones, la presente invención proporciona 2,4-Dinitrofenol (DNP), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la epilepsia o la esclerosis lateral amiotrófica en el intervalo de dosificación de 0.01 mg/kg de peso corporal a menos de 1 mg/kg de peso corporal, en donde la frecuencia de administración es de una vez al día para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar alivio de síntomas.

5 [0008] Todavía en otra de las realizaciones, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la epilepsia o la esclerosis lateral amiotrófica, que comprende recibir una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde la dosis eficaz del DNP continúa recibiéndose en el intervalo de dosificación de 0.01 mg/kg de peso corporal a menos de 1 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.

10 [0009] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la epilepsia o la esclerosis lateral amiotrófica, que comprende: proporcionar instrucciones para administrar una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr la remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se indica que la dosis eficaz del DNP se recibe en el intervalo de dosificación de 0.01 mg/kg de peso corporal a menos de 1 mg/kg de peso corporal correspondiente al peso del cuerpo.

15 **Breve descripción de las figuras**

[0010] La presente invención se entenderá mejor al examinar las siguientes figuras las cuales ilustran ciertas propiedades de la presente invención, en las que:

- 20 La figura 1 representa una gráfica que muestra que la administración de DNP hace que aumenten los niveles de BDNF en el cerebro, de acuerdo con realizaciones de la presente invención.
La figura 2a representa los cambios de niveles de proteína BDNF por inmunotransferencia [*inmunoblot*] a partir de un modelo murino de MS, concretamente encefalomielitis autoinmune experimental.
La figura 2b representa el cambio porcentual de niveles de proteína BDNF a partir de un modelo murino de MS sobre la base de un estudio de inmunotransferencia.
La figura 2c representa el efecto del MP101 en la progresión del fenotipo en el modelo de MS en clasificaciones clínicas que muestran atenuación de la progresión de la enfermedad.
La figura 2d representa una imagen representativa de microscopía electrónica de una médula espinal de ratón el día 16 (~pico de inicio) para un ratón tratado con 5 mg/kg de MP101 en comparación con placebo.
- 25 30 La figura 3a representa los resultados de un estudio que implica ratones mutantes Mecp2, concretamente un modelo de síndrome de Rett, después de un tratamiento con DNP con una edad de 6 semanas. (no acorde a la invención)
La figura 3b representa los resultados de un estudio que implica ratones mutantes Mecp2, concretamente un modelo de síndrome de Rett, después de un tratamiento con DNP con una edad de 12 semanas. (no acorde a la invención)
La figura 4 representa los resultados de un estudio que implica ratones mutantes Mecp2 con una edad de 12 semanas 35 después de 1 mes de tratamiento con ingestión oral forzada [*gavage*], que muestra un efecto en la "prueba de *clasping*" con 1 mg/kg de DNP. (no acorde a la invención)
Las figuras 5a, 5b y 5c representan los resultados de un estudio que implica ratones APP/PS1 con una edad de 4 meses después de 4 meses de tratamiento por aportación con ingestión oral forzada de DNP en un estudio de Alzheimer. (no acorde a la invención)
- 40 45 La figura 6 representa los resultados de un estudio murino por el cual se trataron ratones con DNP durante 2 semanas con 1, 5 y 10 mg/kg por ingestión oral forzada y a continuación se les suministra una inyección de ácido kaínico en el cerebro para determinar el impacto sobre el tiempo de convulsión.
La figura 7a representa los resultados de un estudio murino por el cual se trataron ratones con DNP durante 14 días para observar el impacto sobre la protección de la pérdida neuronal dopamínérgica.
La figura 7b representa los resultados de otro estudio murino por el cual se trataron ratones con DNP durante 14 días para observar el impacto sobre la protección de la pérdida neuronal dopamínérgica.
La figura 8a representa una imagen de MRI de cambios de volumen cerebral de ratones tipo salvaje (WT), mutantes con Huntington con vehículo (HD) y con tratamiento de DNP.
- 50 55 La figura 8b representa la pérdida de volumen cerebral cuantitativa en la corteza después de un tratamiento con DNP.
La figura 8c muestra la pérdida de volumen cerebral cuantitativa en el neoestriado después de un tratamiento con DNP.
La figura 8d representa los resultados de un estudio murino que muestra que el tratamiento con DNP conserva neuronas espinosas medianas usando el biomarcador DARPP32 a las 26 semanas de edad.
La figura 8e representa los resultados de un estudio murino que muestra que el tratamiento con DNP conserva la pérdida neuronal general con biomarcador a niveles de proteína PSD95 postsináptica en ratones N171-82Q HD.
La figura 8f representa los resultados de un estudio murino que muestra que el tratamiento con DNP hace que mejore la función motora tanto en la barra con estrechamiento gradual como en la barra de equilibrio después de 17 semanas de tratamiento.

60 **Descripción detallada de la invención**

[0011] En lo sucesivo en la presente, el término "endógeno", a menos que se defina de otra forma, significa que crece o producido por crecimiento a partir de tejido profundo, por ejemplo por crecimiento a partir del cerebro de una persona. Alternativamente, el término "endógeno", a menos que se defina de otra forma, significa provocado por factores dentro

del organismo o sistema. Alternativamente, el término "endógeno", a menos que se defina de otra forma, significa producido o sintetizado dentro del organismo o sistema.

[0012] En lo sucesivo en la presente, a menos que se defina de otra forma, el término "desgaste muscular" significa atrofia de un músculo de una persona (por ejemplo, el diafragma para respirar). Atrofia muscular es cuando se desgastan músculos. La razón principal para el desgaste muscular es una carencia de actividad física. Esto puede suceder cuando una enfermedad o lesión hace difícil o imposible que alguien mueva un brazo o pierna.

[0013] En lo sucesivo en la presente, a menos que se defina de otra forma, los términos "dosis eficaz" o "alivio eficaz" se miden objetivamente usando una o más de las siguientes evaluaciones cuantitativas para lograr una evaluación validada de la eficacia de la dosis o alivio: ADS COG para la enfermedad de Alzheimer; HDRS para la enfermedad de Huntington; la escala de clasificación de Parkinson para la enfermedad de Parkinson; la FSS y EDSS para la esclerosis múltiple; la ALSAQ para la ALS; escalas de evaluación de ictus para ictus, tales como la Escala de Ictus de NIH ó el Índice de Barthel; escala de clasificación de autismo infantil (CARS) para autismo; la prueba de marcha de 6 minutos para la distrofia muscular de Duchenne (DMD); y una escala de gravedad de convulsión para convulsiones.

[0014] En lo sucesivo en la presente, a menos que se defina de otra forma, el término "aproximadamente" significa más o menos un 10% del valor de referencia. Por ejemplo, "aproximadamente 1 mg/kg" significa de 0.9 mg/kg a 1.1 mg/kg.

[0015] Los desacopladores mitocondriales, por ejemplo el 2,4-dinitrofenol (DNP), se pueden administrar ventajosamente como procedimiento terapéutico para neuroprotección en casos de lesiones traumáticas del CNS, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad autoinmune, trastornos del desarrollo y enfermedad metabólica. El desacoplamiento mitocondrial puede tener un efecto protector sobre células cerebrales al potenciar las frecuencias respiratorias por desacoplamiento moderado lo cual lleva a un estrés celular menor debido a un mecanismo de acción (MOA) de: 1) incrementar el consumo de oxígeno (O_2), lo cual evita la formación de aniones radicales superóxido (O_2^-) al disminuir la tensión de O_2 en el microentorno, 2) proporcionar niveles más oxidados de intermedios de la cadena respiratoria, como en el Complejo I y III, conocidos como una fuente substancial de especies de oxígeno reactivas (ROSs), 3) mantener niveles de NADH menores, lo cual evita la formación de ROS por flavoproteínas de la matriz mitocondrial y 4) un potencial de membrana ($\Delta\Psi$) inferior, condición esta que desfavorece termodinámicamente la inversión de la transferencia de electrones a partir del complejo II a I.

[0016] Además, el crecimiento neurítico se puede alcanzar, en teoría, con el uso de desacopladores más allá del uso para disminuir las ROS. Se sabe que el DNP puede hacer que disminuyan las especies ROS con una monodosis aguda postisquemia, y puede reducir el volumen del infarto, aunque los beneficios de un resultado mejorado y una recuperación por reparación se pueden lograr con el aumento de la expresión del BDNF, lo cual requiere un tratamiento crónico para inducir niveles suficientes de esta neurotrofina. El volumen de infarto se puede reducir, por lo tanto, además, a partir de la reparación/crecimiento del tejido dañado mediante tratamiento crónico con DNP.

[0017] En una de las realizaciones, la presente invención se refiere al descubrimiento de que el BDNF se puede inducir endógenamente para incrementar su expresión con el tratamiento de DNP, y que hay un intervalo de dosis de DNP que es eficaz y no es demasiado alto como para ser nocivo, ni demasiado bajo y que no proporcione ningún efecto. La eficacia del DNP para inducir el BDNF no aumenta linealmente a medida que se incrementa la dosis de DNP. En una de las realizaciones, se muestra que hay una cantidad de dosis de DNP por la cual el efecto beneficioso ya no aumenta, y, significativamente, hay una cantidad de dosis por la cual el efecto beneficioso del DNP realmente disminuye.

[0018] Sin imponer restricciones a nivel teórico, el mecanismo de acción para el DNP es probablemente la conversión de un evento no genómico en un evento genómico. Los desacopladores mitocondriales no actúan directamente sobre una proteína, sino en una ubicación, es decir la matriz mitocondrial. La matriz mitocondrial es un entorno de pH básico debido al bombeo de protones (hidrógeno ó H^+) a través de los citocromos. Puesto que los desacopladores mitocondriales son ácidos débiles con un protón disociable, los mismos son atraídos al entorno básico de la matriz mitocondrial, donde viajan en forma de catión y entregan un protón (H^+), a continuación salen desprotonados de vuelta al entorno ácido del citosol en forma de anión, para entonces volver a reprotoñarse en un catión e iniciar el ciclo otra vez hasta que se metabolicen y/o eliminan. Este evento reduce el potencial de membrana mitocondrial, lo cual da como resultado un incremento del gasto de energía con el consumo de glucosa y lípidos en un intento por volver a establecer el potencial de membrana. Este efecto se considera no genómico, ya que el DNP no actúa directamente a través de una proteína o toca una proteína, sino que se dirige a una ubicación exclusiva dentro de la célula de la cual resulta ser la única ubicación con un entorno de pH básico. También reduce el calcio intramitocondrial. La adenilato ciclase, enzima que sintetiza monofosfato 3'5'-cíclico (AMP cíclico ó cAMP), conocido alternativamente como "segundo mensajero", es altamente sensible a cambios en el calcio y el magnesio y se ha visto que el DNP regula ascendentemente las aportaciones de cAMP. El efecto cascada de la regulación ascendente de la adenilato ciclase y la producción de más cAMP, convierte entonces el efecto no genómico del DNP, en un efecto genómico, lo cual cambia la expresión de un huésped de genes, incluido el aumento del factor de transcripción para el BDNF, conocido como proteína de unión al elemento de respuesta a cAMP (CREB).

5 [0019] Únicamente a título de ejemplo, el BDNF es menor en la enfermedad de Huntington, y restablecer el BDNF a niveles casi normales se considera crítico para atenuar el inicio de la enfermedad. Por lo tanto, un tratamiento con DNP que cruce eficazmente la barrera hematoencefálica e induzca una expresión endógena del BDNF es ventajoso para tratar enfermedades para las cuales una mayor expresión del BDNF proporcionará neuroprotección. De manera similar, el síndrome de Rett se considera un trastorno del desarrollo en mujeres jóvenes y se asocia a niveles menores de BDNF. Restablecer los niveles nuevamente hasta niveles casi normales puede evitar la ralentización del crecimiento encefálico que aparece alrededor de aproximadamente los 18 meses de edad como marcador de inicio. Para otras enfermedades, como la esclerosis múltiple (MS), los efectos positivos del BDNF no han sido bien estudiados, pero hemos mostrado en un modelo de MS que los niveles de BDNF son elevados en el cerebro y una notable protección axonal contra el trastorno 10 autoinmune que destruye las vainas de mielina bajo tratamiento crónico de DNP. Otros han mostrado que el BDNF puede disminuir niveles de glucosa en modelos de obesidad y diabetes. Otros han observado que pacientes no obesos, jóvenes, resistentes a la insulina tienen bajos niveles de circulación de BDNF, lo cual actúa como paracrino y puede ser un factor en el síndrome metabólico. Por lo tanto, un incremento elevado y sostenido del BDNF puede proporcionar un efecto amplio en trastornos de neurodegeneración, desarrollo, autoinmunes, metabólicos y neuromusculares. Además, puede ser 15 beneficioso un incremento del BDNF en compartimentos centrales y/o periféricos.

[0020] Además del cerebro, el BDNF se expresa también en otros tejidos musculares y se cree que actúa como una miocina para proporcionar protección neuromuscular o muscular, además de protección contra la neurodegeneración.

20 [0021] Sorprendentemente, se ha visto que el intervalo de dosis de 0.01 mg/kg de peso corporal a menos de 1 mg/kg de peso corporal es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, la epilepsia, la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS) y la enfermedad de Parkinson. En una de las realizaciones, la invención muestra el uso de DNP en el intervalo de dosis eficaz de 0.01 mg/kg de peso corporal a menos de 1 mg/kg para inducir la expresión del BDNF en el cerebro de mamíferos, lo cual evita inducir demasiado BDNF como para ser nocivo, o que no se provoque ningún efecto al inducir demasiado poco BDNF.

25 [0022] Como se describe posteriormente en la presente, el desacoplador mitocondrial DNP se probó en un intervalo de dosis en ratones de 0.5 mg/kg de DNP a 10 mg/kg de DNP bajo tratamiento crónico oral para titular la cantidad de fármaco en el cerebro requerida para inducir incrementos del BDNF endógenamente dentro del cerebro. Se descubrió que el DNP de hecho sí induce BDNF dentro del cerebro, pero la dosis más alta de 10 mg/kg presentaba un nivel reducido de BDNF en comparación con las dos dosis siguientes menores. Por lo tanto, se descubrió que hay un intervalo de dosis específico y limitado de DNP que es necesario para un beneficio conductual y de supervivencia estadísticamente significativo para un huésped de enfermedades que se benefician de niveles de BDNF mayores. En una de las realizaciones, enfermedades y trastornos de los órganos sistémicos y el cerebro, de los islotes de Langerhans, del hígado y del cerebro pueden beneficiarse de titular los niveles de BDNF con una dosis de DNP específica y limitada, tales como, la enfermedad de Huntington (enfermedad de Huntington de inicio en adultos, de Huntington juvenil), epilepsia (convulsiones agrupadas, convulsiones refractarias, convulsiones de ausencia atípica, convulsiones atónicas, convulsiones clónicas, convulsiones mioclónicas, convulsiones tónicas, convulsiones tonicoclónicas, convulsiones parciales simples, convulsiones parciales complejas, convulsiones generalizadas secundarias, convulsiones febriles, convulsiones no epilépticas, convulsiones gelásticas y dacrísticas y convulsiones de ausencia), Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS) y/o enfermedad de Parkinson (enfermedad de Parkinson idiopática, parkinsonismo vascular, demencia con cuerpos de Lewy, Parkinson heredada, parkinsonismo inducido por fármacos, Parkinson juvenil y parkinsonismo atípico).

30 [0023] Ratones C57BL/6J tipo salvaje se trajeron con 2,4-dinitrofenol durante dos semanas diariamente por ingestión oral 35 forzada con 0.5, 1.0, 5.0 y 10.0 mg/kg de DNP ó placebo, N=8 por grupo. Se usó tejido cerebral para reacción en cadena de polimerasa (PCR) semicuantitativa para determinar niveles de BDNF endógeno normalizados a GapDH con el fin de 40 determinar cambios delta-delta CT en mRNA. Los datos muestran el cambio delta-delta CT para cada nivel de dosis de DNP expresado como un cambio porcentual con relación al grupo de control, al cual se le suministró un placebo.

45 [0024] La figura 1 muestra que la administración de DNP en un ratón tipo salvaje hace que aumenten los niveles de BDNF en el cerebro entre 0.1 mg/kg de DNP y 10 mg/kg de DNP, y hemos identificado una curva con forma de campana de tal forma que con la dosis superior de 10.0 mg/kg de DNP, se expresa menos BDNF. En una de las realizaciones, un intervalo de dosis superior de DNP puede beneficiar a poblaciones de pacientes que necesitan niveles de BDNF superiores, como enfermedad de Huntington, síndrome de Rett, epilepsia y esclerosis múltiple (MS), y otras formas de trastornos neurodegenerativos y musculares o neuromusculares, ya que el BDNF es una miocina y puede proporcionar un beneficio 50 positivo para el desgaste muscular.

55 [0025] La figura 2a muestra los cambios de niveles de proteína BDNF mediante inmunotransferencia a partir de un modelo murino de MS, concretamente Encefalomielitis Autoinmune Experimental (EAE). El tejido se toma el día 42 del estudio 60 durante la fase de recuperación a partir de la médula espinal lumbar de ratones representativos que se inmunizaron el día 1 con el péptido MOG, y a continuación se trajeron con MP101 con inicio el día 7 y parando el día 21. La intensidad de la banda de BDNF se incrementa desde el placebo, a 0.5 mg/kg, a 1 mg/kg con un efecto de meseta en 5 mg/kg. Los animales no tratados se muestran como *naive*. Los cambios en niveles de BDNF se producen por lo tanto a las 3 semanas

- post-tratamiento con DNP (conocido también como MP101). El DNP no solamente hace que aumente el BDNF, sino que el efecto de incrementar el BDNF tiene un efecto duradero que no ha sido evidente hasta ahora.
- 5 [0026] La figura 2b muestra los cambios porcentuales de niveles de proteína BDNF por inmunotransferencia a partir de un modelo murino de MS, concretamente Encefalomielitis Autoinmune Experimental (EAE) a las 3 semanas post-tratamiento.
- 10 [0027] La figura 2c muestra el efecto del MP101 en la progresión del fenotipo en el modelo de MS en puntuaciones clínicas que muestran atenuación de la progresión de la enfermedad.
- 15 [0028] La figura 2d muestra una imagen representativa de microscopía electrónica de la médula espinal de un ratón en el día 16 (~pico de inicio) de un ratón tratado con 5 mg/kg de MP101 en comparación con placebo. Las vainas de mielina protectoras que rodean los axones y los axones están completamente intactos en comparación con el grupo de placebo.
- 20 [0029] Por lo tanto, hemos probado la inducción del BDNF, por parte del DNP, en el cerebro de un modelo tipo salvaje por cambios de mRNA y hemos probado el incremento del BDNF, por el DNP, a nivel de las proteínas con una demostración en la que se proporciona un efecto protector en un modelo de MS, concretamente la Encefalomielitis Autoinmune Experimental (EAE).
- 25 [0030] Se probó MP101 en un modelo de síndrome de Rett usando ratones mutantes Mecp2. El síndrome de Rett es un trastorno del desarrollo en mujeres jóvenes, iniciándose los primeros síntomas aproximadamente a los 18 meses de edad, incluido un crecimiento disminuido de la cabeza. Las figuras 3a, 3b, 3c y 4 muestran los efectos de tratar estos ratones mutantes con MP101 a 0.5, 1 mg/kg y 5 mg/kg por ingestión oral forzada. (no acorde a la invención)
- 30 [0031] En las figuras 3a y 3b, ratones mutantes Mecp2, que constituyen un modelo del síndrome de Rett, se trajeron con MP101 (DNP) a las 6 semanas de edad y se sometió a prueba su coordinación para caminar sobre un cilindro giratorio (rotarod). Se usan ratones tipo salvaje como referencia para un declive general en el comportamiento en comparación con ratones mutantes Mecp2 tratados con Vehículo, 0.5 mg/kg de MP101, 1 mg/kg de MP101 y 5 mg/kg de MP101 por ingestión oral forzada. En la figura 3a, los datos muestran que a las 8 semanas de edad, los ratones mutantes tratados con vehículo perdieron su capacidad para caminar sobre el rotarod, mientras que los ratones tipo salvaje y los animales tratados con fármaco se caen menos y pueden hacer frente a velocidades de rotación superiores. En la figura 3b, los datos muestran hallazgos similares a la semana 12 de edad después de 1 mes de tratamiento. (no acorde a la invención)
- 35 [0032] En la figura 4, se muestran los resultados de ratones mutantes Mecp2 con 12 semanas de edad y después de 1 mes de tratamiento con ingestión oral forzada, lo cual muestra un efecto en "la prueba de *clasping*" con 1 mg/kg de MP101. (no acorde a la invención)
- 40 [0033] Además, se evaluó la enfermedad de Alzheimer, que representa aproximadamente el 70% de todos los casos de demencia, usando los ratones APP/PS1, que expresan la mutación APPswe y la mutación PS1deltaE9 y desarrollan de manera relativamente rápida una patología A β y déficits cognitivos. A los 4 meses de edad, los ratones APP/PS1 se trajeron durante 4 meses por aportación, mediante ingestión oral forzada, de MP101 (DNP) a 0.5, 1 y 5 mg/kg. Las figuras 5a, 5b y 5c muestran que el MP101 presenta una cognición mejorada en comparación con ratones tratados con vehículo. La cantidad de tiempo transcurrido en el cuadrante es un indicador de si los ratones recuerdan la ubicación general, de manera que un tiempo mayor indica una mayor memoria. (no acorde a la invención)
- 45 [0034] Las figuras 5a, 5b y 5c muestran que en todas las dosis con DNP, los ratones APP/PS1 mejoraron en cuanto a memoria a corto plazo cuando su cognición se sometió a prueba en el laberinto acuático de Morris para recordar dónde estaba la plataforma oculta, con relación a los del vehículo los cuales no pudieron. La figura 5a muestra la distancia recorrida buscando la plataforma en el cuadrante con la plataforma oculta, la figura 5b muestra la cantidad de tiempo transcurrido en el cuadrante en el que la plataforma está oculta y la figura 5c muestra el número de entradas desde la plataforma. La cantidad de tiempo transcurrido en el cuadrante es un indicador de si el sujeto recuerda la ubicación general. (no acorde a la invención)
- 50 [0035] El DNP se evaluó también en relación con un tratamiento de epilepsia. El modelo de ácido kaínico es un modelo agudo de epilepsia provocado por una inyección en el hipocampo derecho de un análogo del glutamato (ácido kaínico) que sobreestimula las neuronas provocando la muerte. La figura 6 muestra el efecto de tratar ratones tipo salvaje durante 14 días por ingestión oral forzada a 1, 5 y 10 mg/kg con MP101 (DNP), antes de una inyección de ácido kaínico para determinar si el DNP tiene un efecto protector ante los efectos del ácido kaínico en la sobreestimulación y la muerte.
- 55 [0036] La figura 6 muestra que después de 2 semanas de tratamiento con MP101 (DNP) a 1, 5 y 10 mg/kg por ingestión oral forzada y a continuación una inyección de ácido kaínico en el cerebro de un ratón, se produce un acortamiento del tiempo de convulsión. El DNP proporcionó protección neural contra la sobreestimulación por ácido kaínico con relación al vehículo.

5 [0037] Se evaluaron las ventajas de tratar la enfermedad de Parkinson con MP101 (DNP) en ratones tipo salvaje y ratones SIRT3 KO con inyecciones de 6-OHDA después de dos semanas de tratamiento con MP101. Se examinaron los efectos neuroprotectores de dosis de MP-101 variables (0.5, 1, 5 mg/kg) contra la degeneración dopaminérgica de neuronas nigroestriatales inducida por una única inyección estereotáctica unilateral de la neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA) en el neoestriado derecho del cerebro de ratones SIRT3 KO ó ratones C57B1/6 macho con una edad de 2-3 meses. SIRT3 KO es un modelo de una sensibilidad aumentada a la sobrecarga de calcio y la excitotoxicidad inducidas por glutamato, y el estrés oxidativo y mitocondrial, por lo tanto ideal para evaluar la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la epilepsia del lóbulo temporal. La figura 7 muestra que el MP101 protegió las neuronas dopaminérgicas contra los efectos tóxicos de la 6-OHDA.

10

[0038] Las figuras 7a y 7b muestran los efectos del tratamiento con DNP (MP101) durante 14 días por ingestión oral forzada en la protección de la pérdida neuronal dopaminérgica cuando en el neoestriado derecho se inyecta 6-OHDA después del último día. La figura 7a muestra que cuando los ratones se colocan en un cilindro, el porcentaje de toques de la pata izquierda y derecha en la pared mejora en ratones tipo salvaje, y la figura 7b muestra que en los ratones SIRT3 KO, los cuales son más vulnerables a enfermedad de Parkinson, se produce una coordinación motora mejorada cuando se tratan con MP101 (DNP) y se colocan en un cilindro giratorio (rotarod).

15

[0039] Se usó MP101 (DNP) en un modelo murino de enfermedad de Huntington, concretamente los ratones N171-82 HD del "Modelo de Fragmentos", para determinar sus efectos neuroprotectores. Los ratones N171-82 HD se trataron con MP101 a 0.5, 1 y 5 mg/kg por ingestión oral forzada diariamente durante más de 17 semanas. A la edad de 26 semanas (17 semanas de tratamiento), los ratones se sometieron a prueba en relación con cambios en el comportamiento, pérdida de volumen cerebral, neuronas espinosas y neuronas generales. Las figuras 8a, 8b, 8c, 8d, 8e y 8f muestran los efectos del DNP (tratamiento con fármaco MP101).

20

[0040] Las figuras 8a-8f muestran los efectos del MP101 en el modelo N171-82Q de la enfermedad de Huntington después de 13 semanas (edad 22 semanas) y/o 17 semanas (edad 26 semanas) de tratamiento con DNP. La figura 8a muestra una imagen de MRI de cambios del volumen cerebral de ratones tipo salvaje (WT), mutantes de Huntington con vehículo (HD) y ratones tratados con MP101 (HD-MP101). La figura 8b muestra la pérdida de volumen cerebral cuantitativa en la corteza. La figura 8c muestra la pérdida de volumen cerebral cuantitativa en el neoestriado. El placebo en HD (HD) muestra pérdida tanto en la corteza como en el neoestriado. El MP-101 muestra una pérdida menor en la corteza y el neoestriado. La figura 8d muestra que el tratamiento con DNP conserva neuronas espinosas medianas usando el biomarcador DARPP32 a las 26 semanas de edad. La figura 8e muestra que el tratamiento con DNP conserva pérdida neuronal general con el biomarcador a niveles de proteína postsináptica PSD95 en ratones N171-82Q HD. La figura 8f muestra que el tratamiento con DNP hace que mejore la función motora tanto en la barra con estrechamiento gradual como en la barra de equilibrio después de 17 semanas de tratamiento.

35

[0041] En vista de lo mencionado anteriormente, la presente invención describe métodos y formulaciones relacionadas con el uso eficaz de DNP para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas en ciertas enfermedades.

40

Método de uso

[0042] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continúa con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de 0.01 mg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal, siempre que no sea 1 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.

50

[0043] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continúa con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de 0.02 mg/kg de peso corporal a 0.9 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.

55

[0044] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continúa con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de aproximadamente 0.02 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.9 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.

- [0045] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 5 un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continúa con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de 0.02 mg/kg de peso corporal a 0.06 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.
- [0046] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un 10 trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continúa con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de aproximadamente 0.02 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 15 0.06 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.
- [0047] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un 20 trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continúa con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de 0.05 mg/kg de peso corporal a 0.09 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.
- [0048] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un 25 trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continúa con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de aproximadamente 0.05 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 30 0.09 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.
- [0049] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un 35 trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continúa con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de 0.2 mg/kg de peso corporal a 0.6 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.
- [0050] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un 40 trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continúa con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de aproximadamente 0.2 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 45 0.6 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.
- [0051] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un 50 trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continúa con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de 0.5 mg/kg de peso corporal a 0.9 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.
- [0052] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un 55 trastorno neurodegenerativo, o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continúa con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 60 0.9 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.
- [0053] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante

[0062] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continua con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de aproximadamente 0.02 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, siempre que no sea 1 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.

10 [0063] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continúa con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de 0.01 mg/kg de peso corporal a 0.1 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.

15

[0064] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continua con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.

25 [0065] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continúa con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de 0.1 mg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal, siempre que no sea 1 mg/kg de peso corporal, para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.

30

[0066] En una de las realizaciones, un método de uso de la invención puede incluir un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo o neuromuscular, según se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un paciente que requiere tratamiento una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continua con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, siempre que no sea 1 mg/kg de peso corporal, para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas.

40 [0067] En una de las realizaciones, la administración de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cualquier forma o combinación según se describe en la presente, con cualquier finalidad según se describe en la presente, está en el intervalo de dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1 de peso corporal, aproximadamente 0.01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.1 de peso corporal, aproximadamente 0.02 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.08 de peso corporal, aproximadamente 0.025 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.06 de peso corporal, aproximadamente 0.03 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.05 de peso corporal, aproximadamente 0.05 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.1 de peso corporal, aproximadamente 0.04 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.06 de peso corporal, aproximadamente 0.06 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.09 de peso corporal, aproximadamente 0.07 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.08 de peso corporal, aproximadamente 0.09 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.11 de peso corporal, aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.5 de peso corporal, aproximadamente 0.2 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.4 de peso corporal, aproximadamente 0.3 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.5 de peso corporal, aproximadamente 0.4 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.6 de peso corporal, aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1 de peso corporal, aproximadamente 0.6 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.9 de peso corporal, o aproximadamente 0.7 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.8 de peso corporal.

[0068] En una de las realizaciones, la administración de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cualquier forma o combinación según se describe en la presente, con cualquier finalidad según se describe en la presente, está en el intervalo de dosis de 0.01 mg/kg de peso corporal a 1 de peso corporal, siempre que no sea 1 mg/kg de peso corporal, 0.01 mg/kg de peso corporal a 0.1 de peso corporal, 0.02 mg/kg de peso corporal a 0.08 de peso corporal, 0.025 mg/kg de peso corporal a 0.06 de peso corporal, 0.03 mg/kg de peso corporal a 0.05 de peso corporal, 0.05 mg/kg de peso corporal a 0.1 de peso corporal, 0.04 mg/kg de peso corporal a 0.06 de peso corporal, 0.06 mg/kg de peso corporal a 0.09 de peso corporal, 0.07 mg/kg de peso corporal a 0.08 de peso corporal, 0.09 mg/kg de peso corporal a 0.11 de

peso corporal, 0.1 mg/kg de peso corporal a 0.5 de peso corporal, 0.2 mg/kg de peso corporal a 0.4 de peso corporal, 0.3 mg/kg de peso corporal a 0.5 de peso corporal, 0.4 mg/kg de peso corporal a 0.6 de peso corporal, 0.5 mg/kg de peso corporal a 1 de peso corporal, siempre que no sea 1 mg/kg de peso corporal, 0.6 mg/kg de peso corporal a 0.9 de peso corporal, ó 0.7 mg/kg de peso corporal a 0.8 de peso corporal.

5

[0069] En una de las realizaciones, la administración de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cualquier forma o combinación según se describe en la presente, con cualquier finalidad según se describe en la presente, es aproximadamente 0.01 mg/kg, aproximadamente 0.015 mg/kg, aproximadamente 0.02 mg/kg, aproximadamente 0.025 mg/kg, aproximadamente 0.03 mg/kg, aproximadamente 0.035 mg/kg, aproximadamente 0.04 mg/kg, aproximadamente 0.045 mg/kg, aproximadamente 0.05 mg/kg, aproximadamente 0.055 mg/kg, aproximadamente 0.06 mg/kg, aproximadamente 0.065 mg/kg, aproximadamente 0.07 mg/kg, aproximadamente 0.075 mg/kg, aproximadamente 0.08 mg/kg, aproximadamente 0.085 mg/kg, aproximadamente 0.09 mg/kg, aproximadamente 0.095 mg/kg, aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 0.15 mg/kg, aproximadamente 0.2 mg/kg, aproximadamente 0.25 mg/kg, aproximadamente 0.3 mg/kg, aproximadamente 0.35 mg/kg, aproximadamente 0.4 mg/kg, aproximadamente 0.45 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 0.55 mg/kg, aproximadamente 0.6 mg/kg, aproximadamente 0.65 mg/kg, aproximadamente 0.7 mg/kg, aproximadamente 0.75 mg/kg, aproximadamente 0.8 mg/kg, aproximadamente 0.85 mg/kg, aproximadamente 0.9 mg/kg ó 0.95 mg/kg.

10

[0070] En una de las realizaciones, la administración de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cualquier forma o combinación según se describe en la presente, con cualquier finalidad según se describe en la presente, es 0.01 mg/kg, 0.015 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.025 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.035 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.045 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.055 mg/kg, 0.06 mg/kg, 0.065 mg/kg, 0.07 mg/kg, 0.075 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.085 mg/kg, 0.09 mg/kg, 0.095 mg/kg, aproximadamente 0.1 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.55 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.65 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.75 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.85 mg/kg, 0.9 mg/kg ó 0.95 mg/kg.

15

[0071] En una de las realizaciones, la administración de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cualquier forma o combinación según se describe en la presente, con cualquier finalidad según se describe en la presente, es 0.95 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.9 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.85 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.8 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.75 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.7 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.65 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.6 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.55 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.5 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.45 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.4 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.35 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.3 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.25 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.2 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.15 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.1 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.09 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.08 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.07 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.06 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.05 mg/kg ó inferior, aproximadamente 0.04 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.03 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.02 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.01 mg/kg ó superior, o aproximadamente 0.005 mg/kg ó inferior. En todos los casos, las dosis descritas en la presente son superiores a cero mg/kg.

20

[0072] En una de las realizaciones, la administración de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cualquier forma o combinación según se describe en la presente, con cualquier finalidad según se describe en la presente es aproximadamente 0.1 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.09 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.08 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.07 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.06 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.05 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.04 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.03 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.02 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.01 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.009 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.007 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.005 mg/kg ó superior, aproximadamente 0.003 mg/kg ó superior, o aproximadamente 0.001 mg/kg ó superior. En todos los casos, las dosis descritas en la presente son inferiores a 1 mg/kg.

25

[0073] En algunos ejemplos, la dosis eficaz se aporta oralmente. En algunos ejemplos, la dosis eficaz se aporta intravenosamente. En algunos ejemplos, la dosis eficaz se aporta intravenosamente por medio de un goteo intravenoso junto con solución salina. En algunos ejemplos, la dosis eficaz se aporta intravenosamente por medio de un goteo intravenoso junto con otras medicinas, vitaminas, fluidos o nutrición. En algunos ejemplos, la dosis eficaz se aporta subcutáneamente. En algunos ejemplos, la dosis eficaz se aporta tópicamente. En algunos ejemplos, la dosis eficaz se aporta transdérmicamente. En algunos ejemplos, la dosis eficaz se combina con otras medicinas, vitaminas, fluidos o nutrición necesarios.

30

[0074] En algunos ejemplos, la dosis eficaz se usa para tratar, prevenir o aliviar cualquiera de las siguientes enfermedades o afecciones induciendo el BDNF con tratamiento con DNP: enfermedad de Huntington (enfermedad de Huntington de inicio en adultos, de Huntington juvenil), epilepsia (convulsiones agrupadas, convulsiones refractarias, convulsiones de ausencia atípica, convulsiones atónicas, convulsiones clónicas, convulsiones mioclónicas, convulsiones tónicas, convulsiones tonicoclónicas, convulsiones parciales simples, convulsiones parciales complejas, convulsiones generalizadas secundarias, convulsiones febriles, convulsiones no epilépticas, convulsiones gelásticas y dacrísticas y convulsiones de ausencia), Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson (enfermedad de Parkinson idiopática, parkinsonismo vascular, demencia con cuerpos de Lewy, Parkinson heredada, parkinsonismo inducido por fármacos, Parkinson juvenil y parkinsonismo atípico).

[0077] En algunos ejemplos la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar los síntomas de la enfermedad de Huntington es 0.01 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar los síntomas de la enfermedad de Huntington es 0.025 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar los síntomas de la enfermedad de Huntington es 0.035 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz

[0081] En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es de 0.05 mg/kg a 1 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es de 0.5 mg/kg a 1 mg/kg, siempre que no sea 1 mg/kg del peso corporal. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es de 0.6 mg/kg a 0.9 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es de 0.7 mg/kg a 0.8 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es de aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es de aproximadamente 0.6 mg/kg a aproximadamente 0.9 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es de aproximadamente 0.7 mg/kg a aproximadamente 0.8 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es 0.1 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es 0.4 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es 0.5 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es 0.6 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es 0.7 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es 0.8 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es 1 mg/kg ó inferior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es 0.9 mg/kg ó inferior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es 0.8 mg/kg ó inferior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es 0.7 mg/kg ó inferior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la epilepsia es 0.5 mg/kg ó inferior. En todos los casos, la dosis descrita en la presente es superior a cero mg/kg e inferior a 1 mg/kg.

[0082] En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson es de 0.01 mg/kg a 1 mg/kg, siempre que no sea 1 mg/kg del peso corporal. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson es de 0.01 mg/kg a 0.5 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson es de 0.05 mg/kg a 0.5 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de 0.05 mg/kg a 0.1 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de 0.06 mg/kg a 0.5 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de 0.07 mg/kg a 0.4 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de 0.08 mg/kg a 0.4 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de 0.09 mg/kg a 0.4 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de 0.075 mg/kg a 0.1 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de 0.09 mg/kg a 0.2 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de 0.1 mg/kg a

0.4 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de 0.2 mg/kg a 0.5 mg/kg.

[0083] En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson es de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, siempre que no sea 1 mg/kg del peso corporal. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson es de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.5 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson es de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 0.5 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 0.1 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de aproximadamente 0.06 mg/kg a aproximadamente 0.5 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de aproximadamente 0.07 mg/kg a aproximadamente 0.4 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de aproximadamente 0.08 mg/kg a aproximadamente 0.4 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de aproximadamente 0.09 mg/kg a aproximadamente 0.4 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de aproximadamente 0.075 mg/kg a aproximadamente 0.1 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de aproximadamente 0.09 mg/kg a aproximadamente 0.2 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 0.4 mg/kg. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es de aproximadamente 0.2 mg/kg a aproximadamente 0.5 mg/kg.

[0084] En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 1.0 mg/kg ó inferior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.5 mg/kg ó inferior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.4 mg/kg ó inferior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.3 mg/kg ó inferior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.2 mg/kg ó inferior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.1 mg/kg ó inferior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.09 mg/kg ó inferior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.08 mg/kg ó inferior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.07 mg/kg ó inferior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.05 mg/kg ó inferior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.01 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.05 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.06 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.07 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.08 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.09 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.1 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.15 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.2 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.25 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.3 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la Esclerosis Múltiple (MS) es 0.35 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.4 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.45 mg/kg ó superior. En algunos ejemplos, la dosis eficaz usada para tratar, prevenir o aliviar la enfermedad de Parkinson es 0.5 mg/kg ó superior. En todos los casos, la dosis descrita en la presente es superior a cero mg/kg e inferior a 1 mg/kg.

[0085] En algunos ejemplos, la invención es un método de tratamiento de cualquiera de estas enfermedades, o de tratamiento de un trastorno neuromuscular o neurodegenerativo, según se define en las reivindicaciones, que comprende la administración de una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continúa con la dosis eficaz del DNP en el intervalo de dosis de 0.01 mg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal, siempre que no sea 1 mg/kg para inducir la expresión del BDNF en el cerebro. En efecto, la invención comprende la administración de DNP, en donde la dosis de DNP es útil para prevenir daños en humanos, como medios para evitar la inducción de demasiado BDNF, o que no tenga ningún efecto por inducir demasiado poco BDNF. Como resulta también evidente a partir de las divulgaciones de la presente, la invención también comprende potenciar la expresión del BDNF, lo cual proporciona protección contra el desgaste muscular o la disfunción muscular, ya que el BDNF se expresa no solamente en el cerebro, sino en el músculo y puede actuar como una miocina.

5 [0086] En algunos ejemplos, la invención es un método de tratamiento de trastornos neuromusculares o neurodegenerativos, según se define en las reivindicaciones, que comprende recibir una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se continua con la dosis eficaz del DNP para ser recibida en el intervalo de dosis de 0.001 mg/kg de peso corporal a menos de 1 mg/kg de peso corporal para incrementar el BDNF con el fin de atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar remisión de síntomas. En algunos ejemplos, la invención es un método de tratamiento de trastornos neuromusculares o neurodegenerativos, según se define en las reivindicaciones, que comprende proporcionar instrucciones para administrar una dosis eficaz de DNP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un periodo suficientemente prolongado para lograr una remisión de los síntomas de la enfermedad, en donde se indica que la dosis eficaz del DNP se reciba en el intervalo de dosis de 0.001 mg/kg de peso corporal a menos de 1 mg/kg de peso corporal.

10 [0087] En algunos ejemplos, la invención es un método de tratamiento de cualquiera de las enfermedades reivindicadas en la presente, por el cual la dosis eficaz de DNP tiene un efecto duradero en el sostenimiento de niveles elevados de BDNF durante hasta tres semanas después de que la última dosis de DNP sea recibida. En algunos ejemplos, la invención es un método de tratamiento de cualquiera de las enfermedades identificadas en la presente, por el cual la dosis eficaz de DNP tiene un efecto duradero en el sostenimiento de niveles elevados de BDNF durante hasta dos semanas después de que la última dosis de DNP sea recibida. En algunos ejemplos, la invención es un método de tratamiento de cualquiera de las enfermedades identificadas en la presente, por el cual la dosis eficaz de DNP tiene un efecto duradero en el sostenimiento de niveles elevados de BDNF durante hasta una semana después de que la última dosis de DNP sea recibida. En algunos ejemplos, la invención es un método de tratamiento de cualquiera de las enfermedades identificadas en la presente, por el cual la dosis eficaz de DNP tiene un efecto duradero en el sostenimiento de niveles elevados de BDNF durante hasta tres días después de que la última dosis de DNP sea recibida. En algunos ejemplos, la invención es un método de tratamiento de cualquiera de las enfermedades identificadas en la presente, por el cual la dosis eficaz de DNP tiene un efecto duradero en el sostenimiento de niveles elevados de BDNF durante hasta dos días después de que se reciba la última dosis de DNP. En algunos ejemplos, la invención es un método de tratamiento de cualquiera de las enfermedades identificadas en la presente, por el cual la dosis eficaz de DNP tiene un efecto duradero en el sostenimiento de niveles elevados de BDNF durante hasta un día después de que se reciba la última dosis de DNP.

20 [0088] En una de las realizaciones, una dosis cubierta por la presente se puede administrar en forma de una composición basándose en el peso del sujeto. En una de las realizaciones, una dosis se puede administrar por unidad de peso del sujeto (por ejemplo, mg de una composición descrita en la presente por kg de peso del sujeto). En una de las realizaciones, una dosis cubierta por la presente se puede administrar en forma de una composición basándose únicamente en el peso de la dosis, independientemente del peso del sujeto (por ejemplo, mg de una composición descrita en la presente por dosis administrada a un sujeto). En una de las realizaciones, la dosis se determina basándose en el peso de los ingredientes activos del vehículo. En otra realización, la dosis se determina basándose en el peso total de los ingredientes activos de la composición en el vehículo. En nuestro intervalo de dosis suponemos que el paciente adulto promedio pesa aproximadamente 60 kg.

40 Composición (no acorde a la invención)

[0089] En algunas realizaciones, una composición farmacéutica incluye DNP, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una dosis eficaz de DNP, en donde la dosis eficaz del DNP es de 0.01 mg/kg a 1 mg/kg; 0.01 mg/kg a 0.1 mg/kg; ó 0.1 mg/kg a 0.5 mg/kg. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una dosis eficaz para inducir la expresión del BDNF con el fin de revertir, ralentizar o prevenir el desgaste neuromuscular y/o de neurodegeneración y/o muscular.

50 [0090] En algunas realizaciones, una composición farmacéutica incluye DNP, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una dosis eficaz de DNP, en donde la dosis eficaz del DNP está en el intervalo de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.1 mg/kg; aproximadamente 0.1 mg/kg; aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 0.5 mg/kg; aproximadamente 0.5 mg/kg; aproximadamente 1 mg/kg. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una dosis eficaz para inducir la expresión del BDNF para revertir, ralentizar o prevenir el desgaste neuromuscular y/o de neurodegeneración y/o muscular.

55 [0091] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una formación de liberación inmediata. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se disuelve rápidamente. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una formación de liberación sostenida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una formación de liberación controlada.

60 [0092] En otras realizaciones, como se expone con mayor detalle en otro lugar de la presente, la dosificación y el régimen de dosificación para los ingredientes activos se pueden optimizar sobre la base de la salud y condición del sujeto a tratar, así como también el resultado deseado del tratamiento.

Dosis unitaria (no acorde a la invención)

[0093] En algunas realizaciones, una composición farmacéutica incluye DNP, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una dosis unitaria, en donde la dosis unitaria está en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 300 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 1 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 2 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 3 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 4 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 5 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 6 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 7 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 8 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 9 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 10 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 11 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 12 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 13 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 14 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 15 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 16 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 17 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 18 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 19 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 20 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 25 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 30 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 40 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 35 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 40 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 50 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 45 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 50 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 75 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 100 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 150 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 200 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 200 mg; en donde la dosis unitaria es aproximadamente 250 mg; o en donde la dosis unitaria es aproximadamente 300 mg.

[0094] En algunas realizaciones, una composición farmacéutica incluye DNP, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una dosis unitaria, en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 0.1 mg a 300 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 0.1 mg a 1 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 1 mg a 5 mg; en donde la dosis unitaria es 1 mg; en donde la dosis unitaria es 2 mg; en donde la dosis unitaria es 3 mg; en donde la dosis unitaria es 4 mg; en donde la dosis unitaria es 5 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 5 mg a 10 mg; en donde la dosis unitaria es 6 mg; en donde la dosis unitaria es 7 mg; en donde la dosis unitaria es 8 mg; en donde la dosis unitaria es 9 mg; en donde la dosis unitaria es 10 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 10 mg a 15 mg; en donde la dosis unitaria es 11 mg; en donde la dosis unitaria es 12 mg; en donde la dosis unitaria es 13 mg; en donde la dosis unitaria es 14 mg; en donde la dosis unitaria es 15 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 15 mg a 20 mg; en donde la dosis unitaria es 16 mg; en donde la dosis unitaria es 17 mg; en donde la dosis unitaria es 18 mg; en donde la dosis unitaria es 19 mg; en donde la dosis unitaria es 20 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 20 mg a 30 mg; en donde la dosis unitaria es 25 mg; en donde la dosis unitaria es 30 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 30 mg a 40 mg; en donde la dosis unitaria es 35 mg; en donde la dosis unitaria es 40 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 40 mg a 50 mg; en donde la dosis unitaria es 45 mg; en donde la dosis unitaria es 50 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 50 mg a 100 mg; en donde la dosis unitaria es 75 mg; en donde la dosis unitaria es 100 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 100 mg a 200 mg; en donde la dosis unitaria es 150 mg; en donde la dosis unitaria es 200 mg; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 200 mg a 300 mg; en donde la dosis unitaria es 200 mg; en donde la dosis unitaria es 250 mg; o en donde la dosis unitaria es 300 mg.

[0095] En algunas realizaciones, una composición farmacéutica incluye DNP, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una dosis unitaria, en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 0.1 mg ó más; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 0.5 mg ó más; en donde la dosis unitaria está en el intervalo de 1 mg ó más; en donde la dosis unitaria es 5 mg ó superior; en donde la dosis unitaria es 10 mg ó superior; en donde la dosis unitaria es 15 mg ó superior; en donde la dosis unitaria es 20 mg ó superior; en donde la dosis unitaria es 30 mg ó superior; en donde la dosis unitaria es 40 mg ó superior; en donde la dosis unitaria es 50 mg ó superior; en donde la dosis unitaria es 100 mg ó superior; en donde la dosis unitaria es 150 mg ó superior; en donde la dosis unitaria es 200 mg ó superior; o en donde la dosis unitaria es 250 mg ó superior, pero en todos los casos no superior a 300 mg.

[0096] En algunas realizaciones, una composición farmacéutica incluye DNP, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una dosis unitaria, en donde la dosis unitaria es 0.25 mg ó inferior, pero en todos los casos superior a cero; en donde la dosis unitaria es 0.5 mg ó inferior; en donde la dosis unitaria es 1 mg ó inferior; en donde la dosis unitaria es 5 mg ó inferior; en donde la dosis unitaria es 10 mg ó inferior; en donde

la dosis unitaria es 15 mg ó inferior; en donde la dosis unitaria es 20 mg ó inferior; en donde la dosis unitaria es 30 mg ó inferior; en donde la dosis unitaria es 40 mg ó inferior; en donde la dosis unitaria es 50 mg ó inferior; en donde la dosis unitaria es 100 mg ó inferior; en donde la dosis unitaria es 150 mg ó inferior; en donde la dosis unitaria es 200 mg ó inferior; en donde la dosis unitaria es 250 mg ó inferior; o en donde la dosis unitaria es 300 mg ó inferior.

5

[0097] En algunas realizaciones, la dosis unitaria es una formación de liberación inmediata. En algunas realizaciones, la dosis unitaria es una formación de liberación prolongada. En algunas realizaciones, la dosis unitaria es una formación de liberación sostenida. En algunas realizaciones, la dosis unitaria es una formación de liberación controlada. En algunas realizaciones, la dosis unitaria es una forma de dosificación oral. En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral es un comprimido. En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral es una cápsula. En algunas realizaciones, la dosis unitaria es una cápsula sin agente de relleno. En algunas realizaciones, la forma de dosificación oral se disuelve rápidamente.

10 **[0098]** En algunas realizaciones, la dosis unitaria se aporta intravenosamente. En algunas realizaciones, la dosis unitaria se aporta por medio de un goteo intravenoso junto con solución salina. En algunas realizaciones, la dosis unitaria se aporta por medio de un goteo intravenoso junto con solución salina, otras medicaciones, vitaminas y/o alimentos. En algunas realizaciones, la dosis unitaria se aporta subcutáneamente. En algunas realizaciones, la dosis unitaria se aporta tópicamente. En algunas realizaciones, la dosis unitaria se aporta transdérmicamente. En algunas realizaciones, la dosis unitaria está en forma de parche.

20

[0099] En algunas realizaciones, la dosis unitaria es una cantidad eficaz para inducir la expresión del BDNF con el fin de revertir, ralentizar o prevenir el desgaste neuromuscular y/o de neurodegeneración y/o muscular. En algunas realizaciones, la dosis unitaria es un tratamiento para la enfermedad de Huntington. En algunas realizaciones, la dosis unitaria es un tratamiento para la epilepsia. En algunas realizaciones, la dosis unitaria es un tratamiento para la enfermedad de Huntington (enfermedad de Huntington de inicio en adultos, de Huntington juvenil), la epilepsia (convulsiones agrupadas, convulsiones refractarias, convulsiones de ausencia atípica, convulsiones atónicas, convulsiones clónicas, convulsiones mioclónicas, convulsiones tónicas, convulsiones tonicoclónicas, convulsiones parciales simples, convulsiones parciales complejas, convulsiones generalizadas secundarias, convulsiones febriles, convulsiones no epilépticas, convulsiones gelásticas y dacrísticas y convulsiones de ausencia), la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS) o la enfermedad de Parkinson (enfermedad de Parkinson idiopática, parkinsonismo vascular, demencia con cuerpos de Lewy, Parkinson heredada, parkinsonismo inducido por fármacos, Parkinson juvenil y parkinsonismo atípico).

30 **[0100]** La dosis se puede administrar en forma de una dosis diaria única. La dosis se puede administrar tres veces semanalmente, dos veces semanalmente, una vez semanalmente, o menos frecuentemente.

[0101] Puesto que en el estudio del modelo EAE para MS se ve que después de 2 semanas de tratamiento con DNP, hay un nivel estadísticamente elevado de proteína BDNF a las 3 semanas post-tratamiento (figura 2b), la frecuencia de la dosis podría ser crónica para subir los niveles de proteína BDNF, seguida por dosis infrecuentes o "descanso farmacológico". Las dosis infrecuentes se usarían como dosis de mantenimiento para mantener el BDNF en niveles elevados. Por lo tanto, después de un periodo inicial de dosis de frecuencia superior, la frecuencia de las dosis se podrían reducir entonces a una vez cada semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes.

40 **[0102]** Se entenderá, sobre la base de la divulgación cubierta por la presente, cómo determinar si un sujeto necesita una dosis adicional y/o continuada. También se entenderá que la frecuencia de dosificación seleccionada puede requerir un ajuste de la dosificación del ingrediente activo. Se entenderá también, sobre la base de la divulgación cubierta por la presente, que la dosificación seleccionada de ingrediente activo puede requerir un ajuste de la frecuencia de dosificación. La divulgación cubierta por la presente, en combinación con la pericia en la técnica, permitirá al experto optimizar tanto la dosificación del ingrediente activo como la frecuencia de administración del ingrediente activo para tratar a un sujeto que lo necesite.

50 **[0103]** La dosis unitaria también se puede ajustar basándose en el tamaño del paciente. Los números proporcionados en la presente se basan en un paciente de 60 kg. La misma terapia podría proporcionarse para un paciente más pequeño o más grande, pero reduciendo o incrementando la magnitud de la dosis. Únicamente a título de ejemplo, un niño de 20 kg necesitaría una dosis mucho más pequeña.

Coadministración de composiciones

60 **[0104]** En una de las realizaciones, una composición descrita en la presente se administra conjuntamente con otra u otras medicaciones o productos de consumo. Dichas otras medicaciones o productos de consumo se pueden administrar o coadministrar en formas y dosificaciones como es conocido en la técnica, o alternativamente, según se ha descrito anteriormente para la administración de ingredientes activos usando las composiciones descritas en la presente. Únicamente a título de ejemplo, para pacientes con ictus, el DNP se puede administrar junto con un activador tisular del plasminógeno (tPA).

- [0105] Para la enfermedad de Huntington, el DNP se puede administrar con tetrabenazina (Xenazine), fármacos antipsicóticos, tales como haloperidol (Haldol), u otros como amantadina, levetiracetam (Keppra) y/o clonazepam (Klonopin).
- 5 [0106] Para la enfermedad de Parkinson, el DNP se puede administrar con carbidopa-levodopa (Rytary, Sinemet), agonistas de la dopamina tales como pramipexol (Mirapex), ropinirol (Requip) y rotigotina (suministrado en forma de parche, Neupro), un agonista de la dopamina inyectable y de acción corta, apomorfina (Apokyn), inhibidores de la MAO-B (Eldepryl, Zelapar) o inhibidores de la Catecol-O-Metiltransferasa (COMT) (Entacapona (Comtan), Tolcapona (Tasmar), etc.), anticolinérgicos (benztropina (Cogentin), trihexifenidil) y/o amantadina.
- 10 [0107] Para la epilepsia, el DNP se puede administrar junto con carbamazepina, clobazam, clonazepam, eslicarbazepina, ethosuximida, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, perampanel, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, primidona, retigabina, rufinamida, valproato sódico, tiagabina, topiramato, vigabatrina, y/o zonisamida, etc.
- 15 [0108] El DNP también se puede administrar junto con medicación analgésica, vitaminas, nutrición, fluidos de hidratación, u otra medicación.
- 20 [0109] El término "coadministración" o "terapia combinada" se usa para describir una terapia en la cual por lo menos dos composiciones, las cuales pueden incluir una o más composiciones de producto según se describe en la presente, se usan para tratar, afrontar o afectar a una afección de la piel u otro trastorno según se describe en la presente al mismo tiempo. En una de las realizaciones, por lo menos dos composiciones en cantidades eficaces se usan para tratar, afrontar, o afectar a una afección de la piel u otro trastorno según se describe en la presente al mismo tiempo. En otra realización, por lo menos dos ingredientes activos, la combinación de los cuales comprende una cantidad eficaz, se usan para tratar, afrontar o afectar a una afección de la piel u otro trastorno según se describe en la presente al mismo tiempo. En una de las realizaciones, el resultado del tratamiento con las por lo menos dos composiciones puede ser aditivo con respecto a los resultados de tratamiento obtenidos usando cada composición por separado, ya sea directamente aditivo, o aditivo en un grado menor que los resultados obtenidos con las dos composiciones por separado. En una de las realizaciones, el resultado del tratamiento con las por lo menos dos composiciones puede ser sinérgico en grados variables. En una de las realizaciones, el resultado del tratamiento con las por lo menos dos composiciones puede ser mayor que los resultados del tratamiento obtenidos usando cada composición por separado. En un aspecto, el resultado del tratamiento para por lo menos dos ingredientes activos es menor que el obtenido con los ingredientes activos por separado, al tiempo que los otros ingredientes activos en la composición son aproximadamente los mismos que los de los resultados de tratamiento obtenidos por separado. En un aspecto, el resultado de tratamiento para todos los ingredientes activos en la composición es menor que el que se obtiene con los ingredientes activos por separado.
- 25 [0110] Aunque el término coadministración abarca la administración de dos composiciones al paciente al mismo tiempo, no es necesario que las composiciones sean administradas al paciente al mismo tiempo, aunque cantidades eficaces de los ingredientes activos individuales aportados por las composiciones estarán presentes en el paciente al mismo tiempo.
- 30 [0111] Una composición de producto descrita en la presente puede administrarse ventajosamente en combinación con por lo menos otro agente terapéutico para proporcionar un tratamiento mejorado de una afección de la piel u otro trastorno. Las combinaciones, usos y métodos de tratamiento de la invención pueden también proporcionar ventajas en el tratamiento de pacientes o consumidores que no consiguen responder adecuadamente a otros tratamientos conocidos.
- 35 [0112] Los expertos entenderán adicionalmente que, además de las realizaciones anteriores de dosificación y regímenes de dosificación, tanto la dosificación como el régimen de dosificación se considerarán y se ajustarán cada uno de ellos, según sea necesario, teniendo en cuenta la condición del sujeto que se esté tratando.
- 40 [0113] Características específicas de las realizaciones ejemplificativas pueden formar parte o no de la invención reivindicada y diversas características de las realizaciones dadas a conocer se pueden combinar.
- 45 [0114] A menos que se indique específicamente en la presente, los términos "un", "una", "el" y "la" no se limitan a un elemento sino que deben interpretarse, en cambio, con el significado de "por lo menos uno".
- 50 [0115] Debe entenderse que por lo menos algunas de las figuras y descripciones de la invención se han simplificado para centrarse en elementos que son relevantes para una interpretación clara de la invención, al tiempo que eliminando, con fines clarificativos, otros elementos que aquellos con conocimientos habituales en la técnica apreciarán que pueden también comprender una parte de la invención. Sin embargo, puesto que dichos elementos son bien conocidos en la

técnica, y puesto que los mismos no facilitan necesariamente una mejor interpretación de la invención, no se proporciona en la presente una descripción de estos elementos.

REIVINDICACIONES

1. 2,4-Dinitrofenol (DNP), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la epilepsia o la esclerosis lateral amiotrófica,
5 en donde la dosis del 2,4-dinitrofenol (DNP) está en un intervalo de dosificación de 0.01 mg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal, siempre que no sea 1 mg/kg de peso corporal,
- 10 y en donde la frecuencia de administración es una vez al día,
para atenuar la progresión de la enfermedad o proporcionar una remisión de síntomas.
- 15 2. 2,4-Dinitrofenol para el uso de la reivindicación 1, en donde la dosis está en el intervalo de 0.1 mg/kg de peso corporal a 1.0 mg/kg de peso corporal, en el intervalo de 0.01 mg/kg de peso corporal a 0.1 mg/kg de peso corporal, en el intervalo de 0.1 mg/kg de peso corporal a 0.5 mg/kg de peso corporal o en el intervalo de 0.5 mg/kg de peso corporal a 1.0 mg/kg de peso corporal, siempre que no sea 1 mg/kg de peso corporal.
- 20 3. 2,4-Dinitrofenol para el uso de la reivindicación 1, en donde la dosis está en el intervalo de 0.1 mg/kg de peso corporal a 0.5 mg/kg de peso corporal.
4. 2,4-Dinitrofenol para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la dosis se aporta oral o intravenosamente.
- 25 5. 2,4-Dinitrofenol para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la enfermedad es la enfermedad de Huntington.
6. 2,4-Dinitrofenol para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la enfermedad es la enfermedad de Parkinson.
- 30 7. 2,4-Dinitrofenol para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la enfermedad es la epilepsia.
- 35 8. 2,4-Dinitrofenol para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el 2,4-dinitrofenol (DNP) potencia la expresión del BDNF para revertir, ralentizar o prevenir un trastorno neuromuscular y/o neurodegeneración y/o desgaste muscular.
- 40 9. 2,4-Dinitrofenol para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el 2,4-dinitrofenol (DNP) potencia la expresión del BDNF para proporcionar protección contra un desgaste muscular o una disfunción muscular.

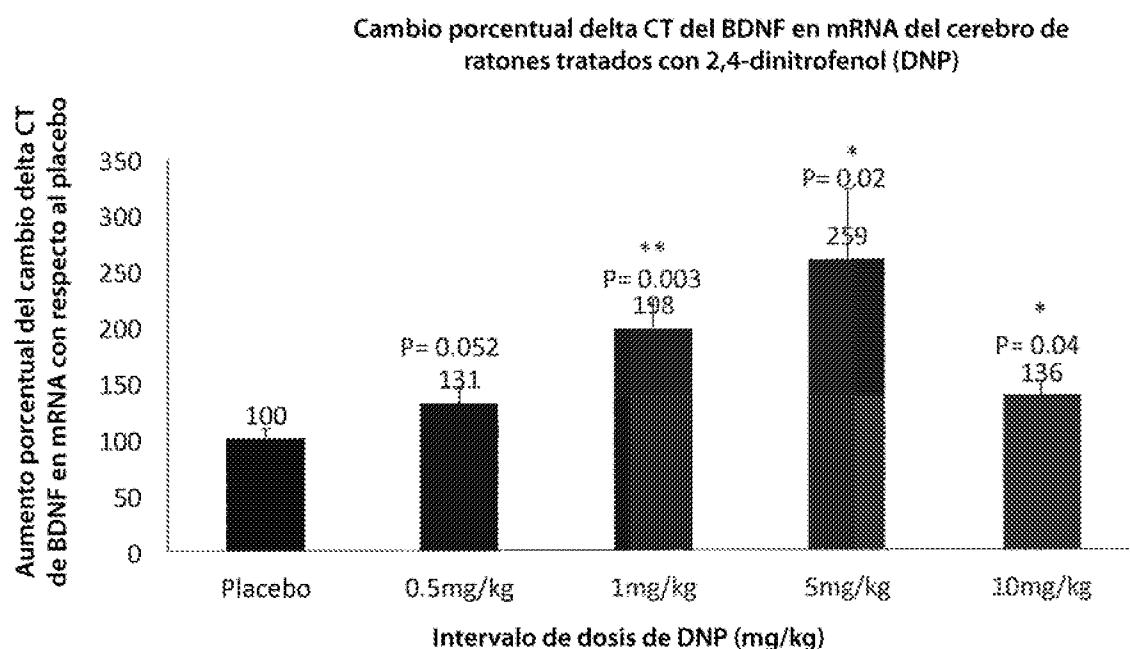


Figura 1



Figura 2a

Porcentaje relativo de niveles de proteína BDNF con respecto a placebo en la médula espinal 3 semanas después del tratamiento con MP101 en un modelo de ratones EAE de MS

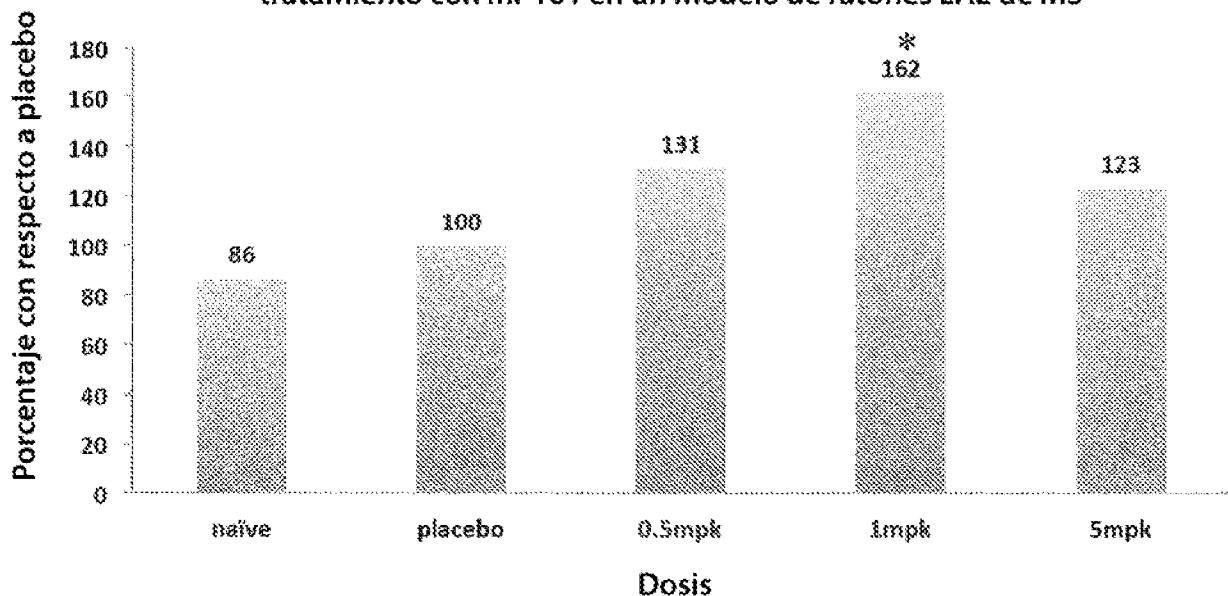
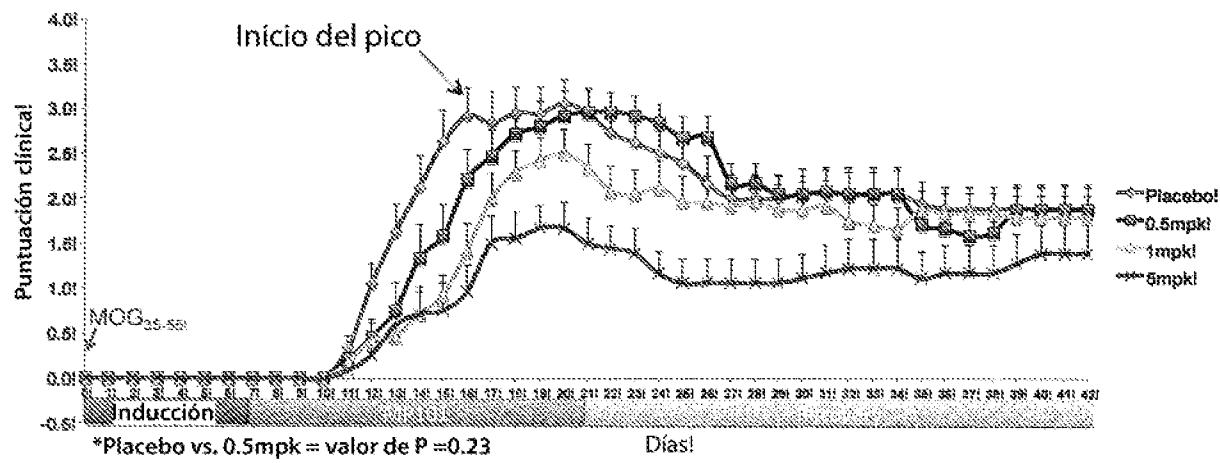


Figura 2b

El MP101 atenúa la esclerosis múltiple usando el modelo de EAE

Estudio de ratones con EAE, esclerosis múltiple, con tratamiento de MP101 que comienza a los 7 días tras inmunización con MOG₃₅₋₅₅ durante 2 semanas y recuperación el día 21!



*Resultados del modelo de regresión logística usando el paquete ordinal del proyecto cran (www.cran.r-project.org)

Figura 2c

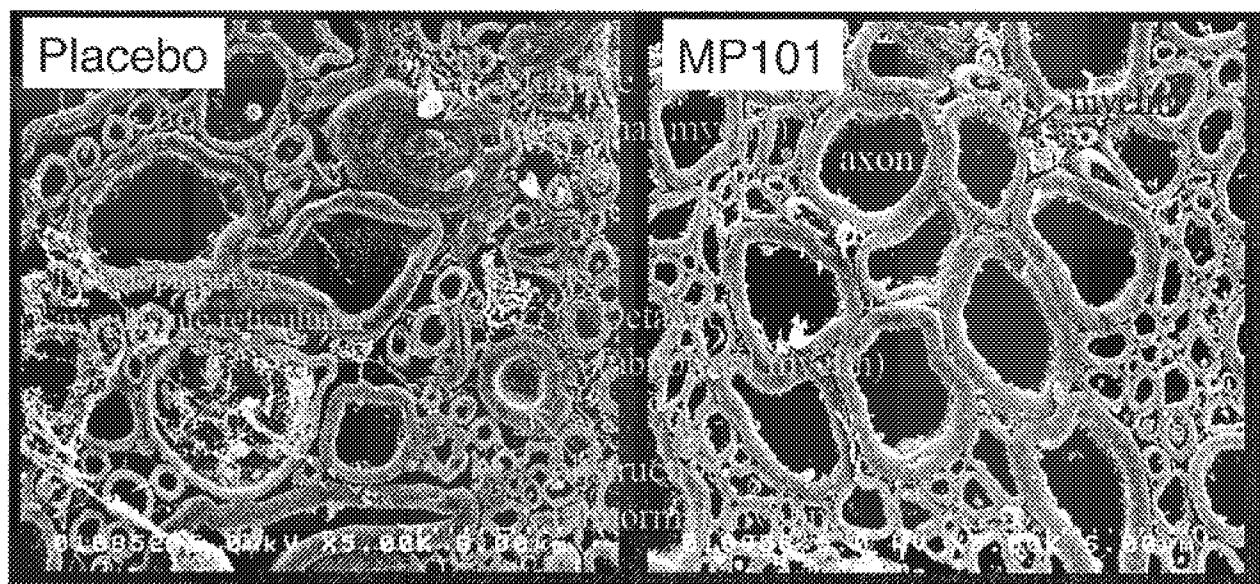


Figura 2d

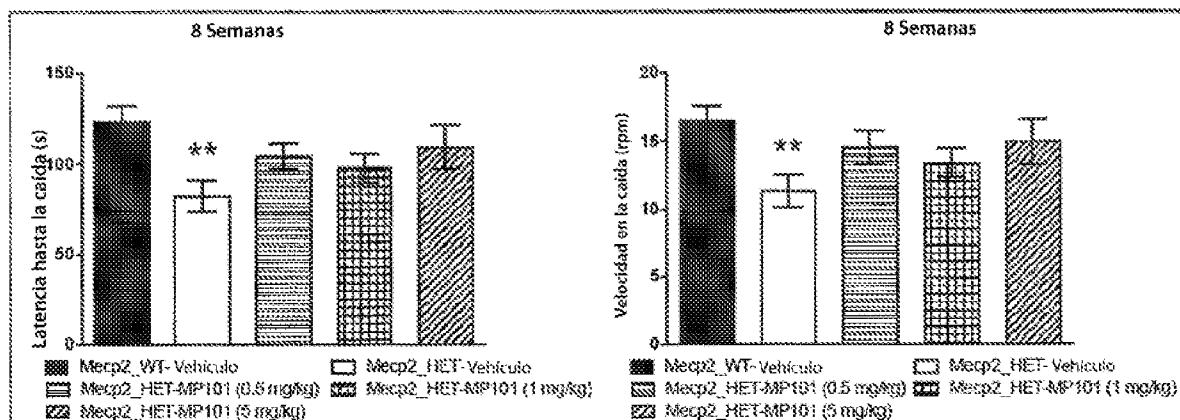


Figura 3a

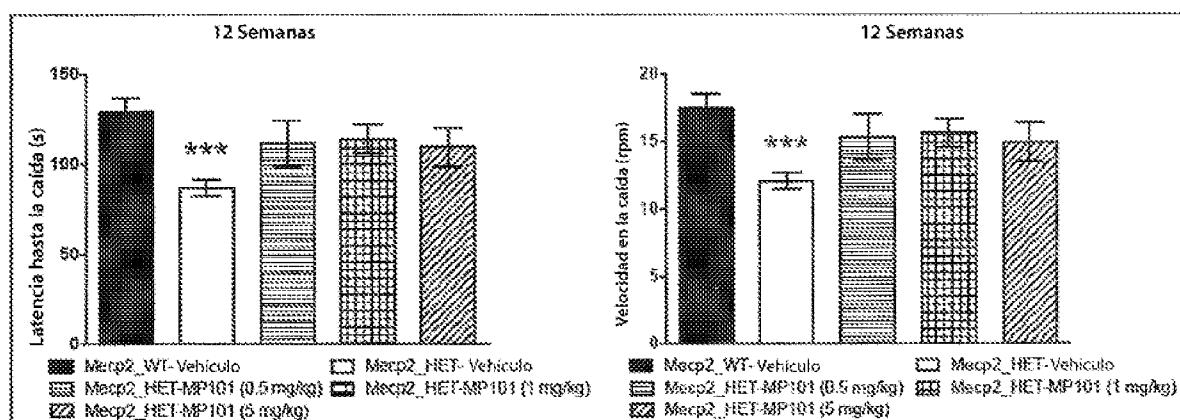
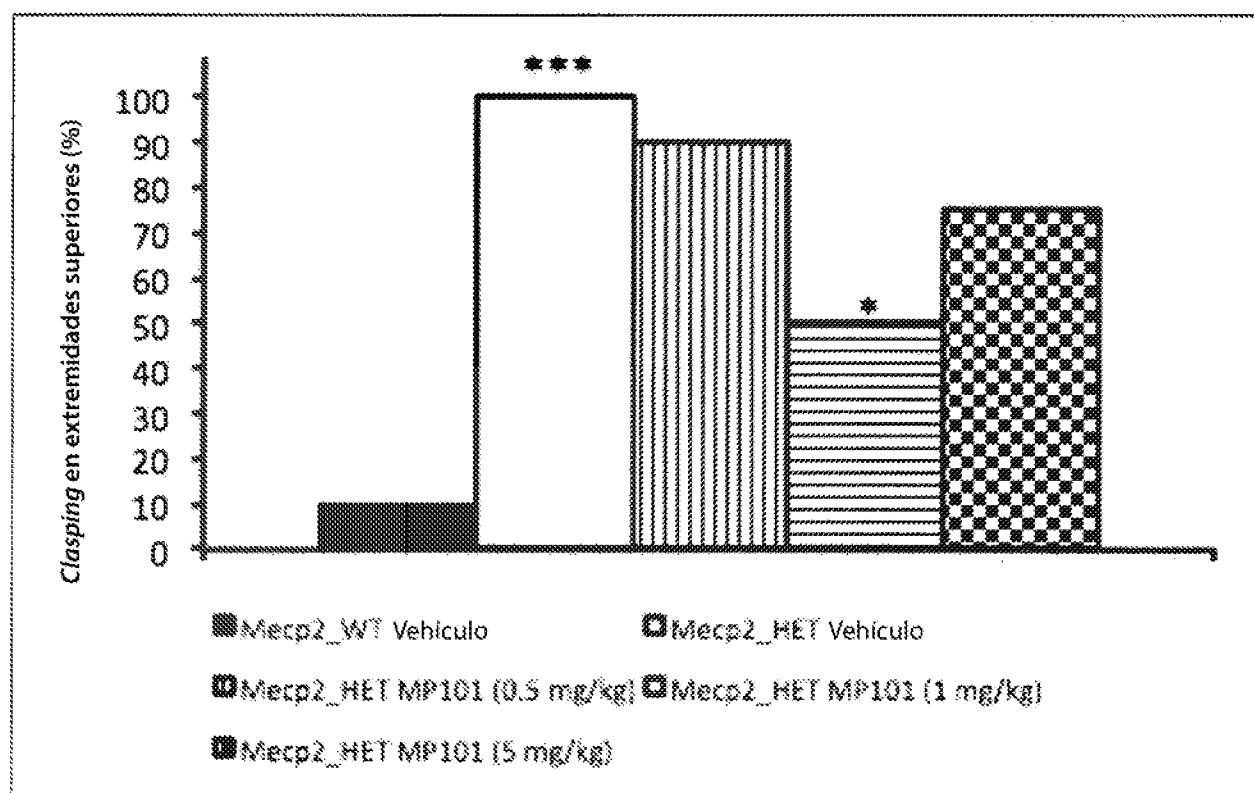


Figura 3b

Figura 4



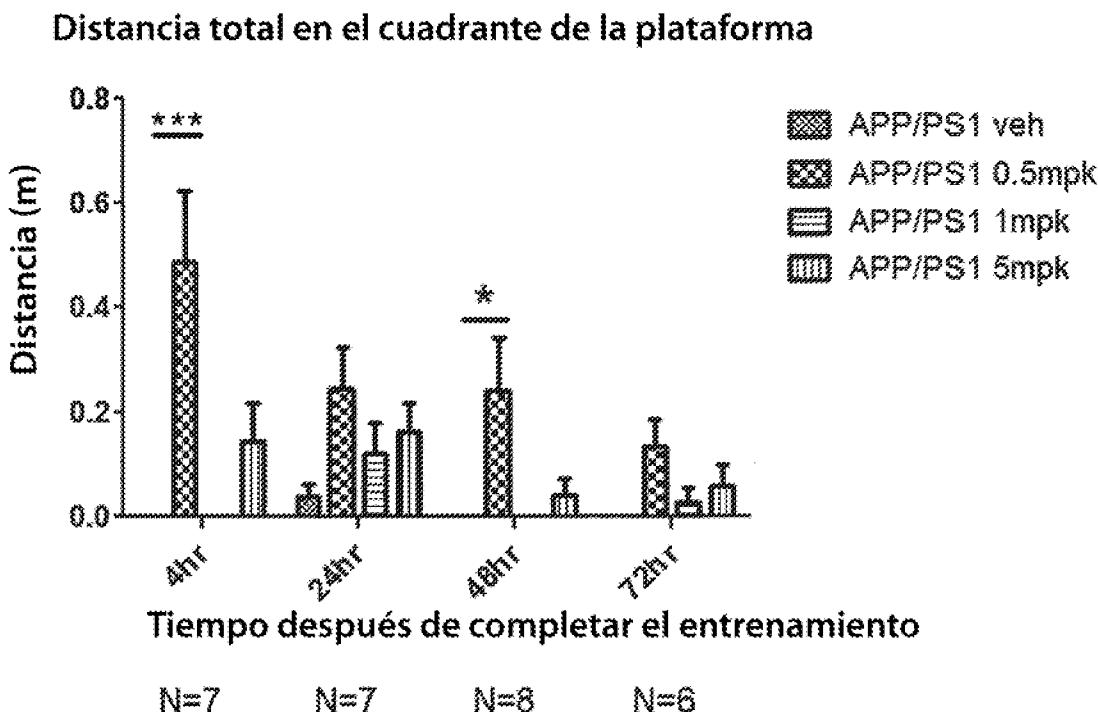


Figura 5a

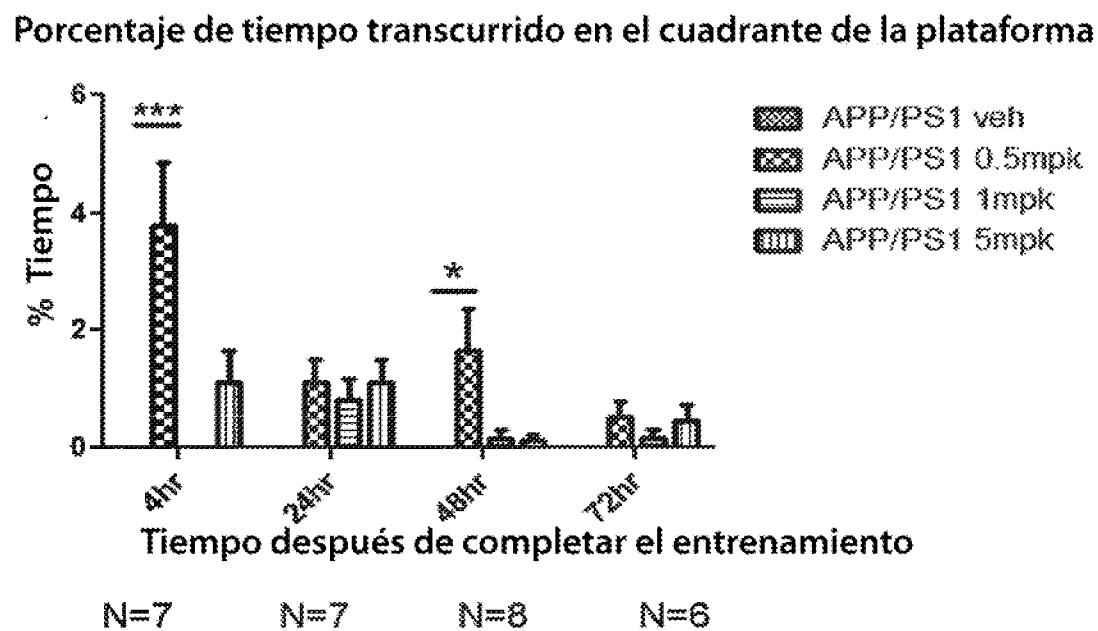


Figura 5b

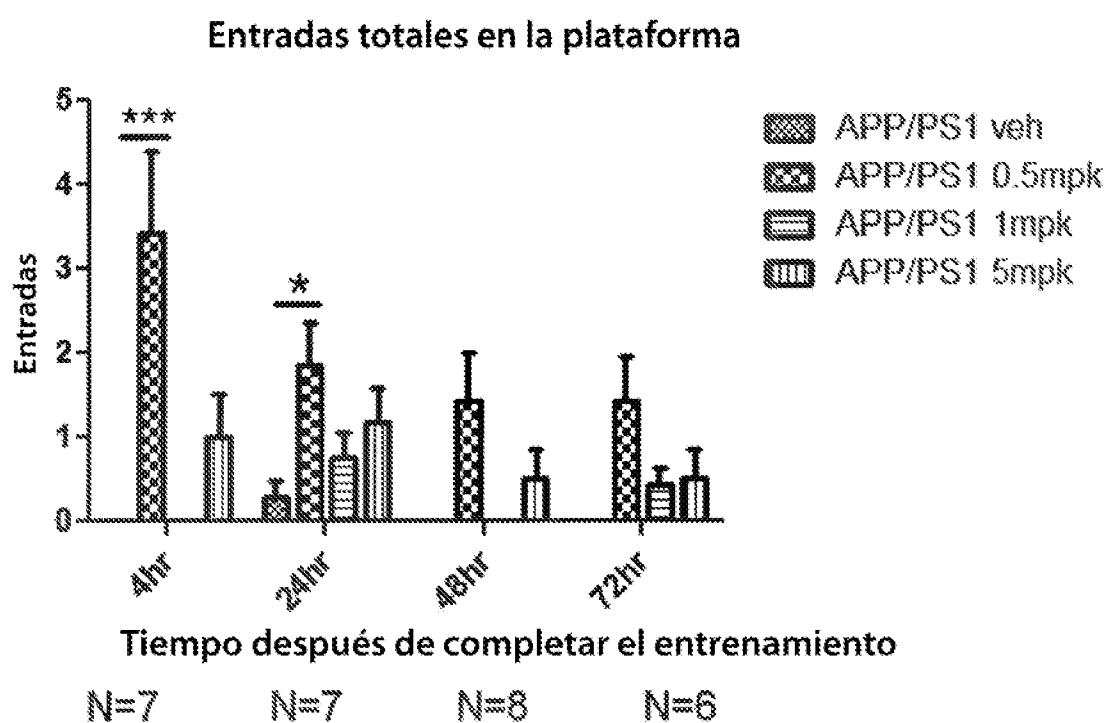


Figura 5c

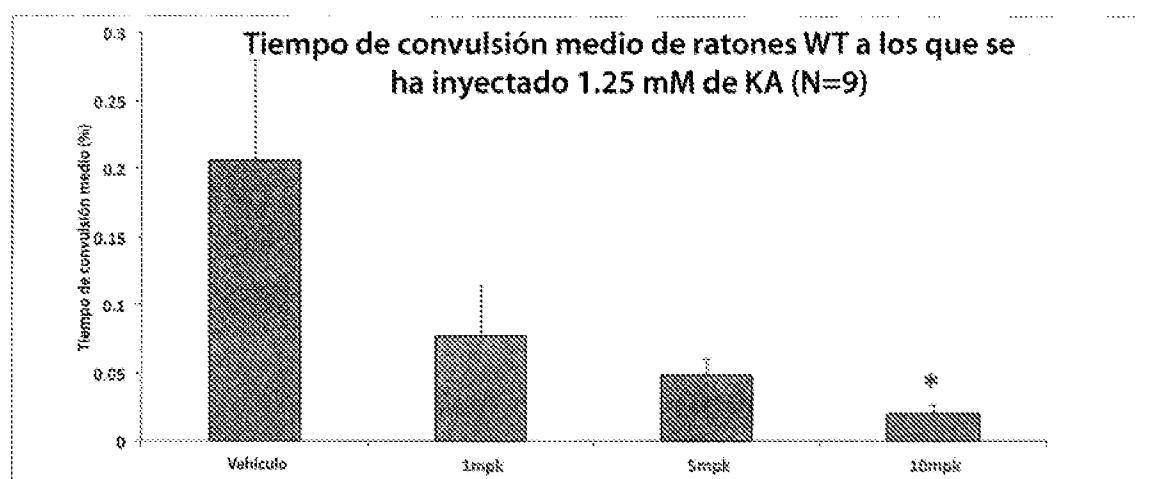


Figura 6

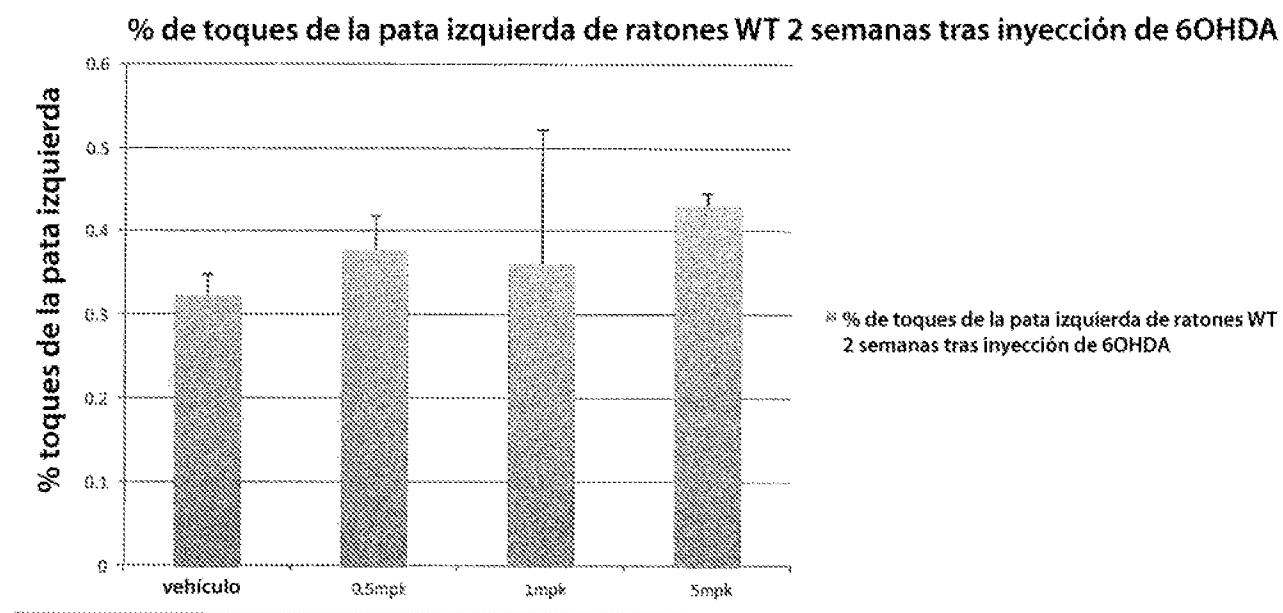


Figura 7a

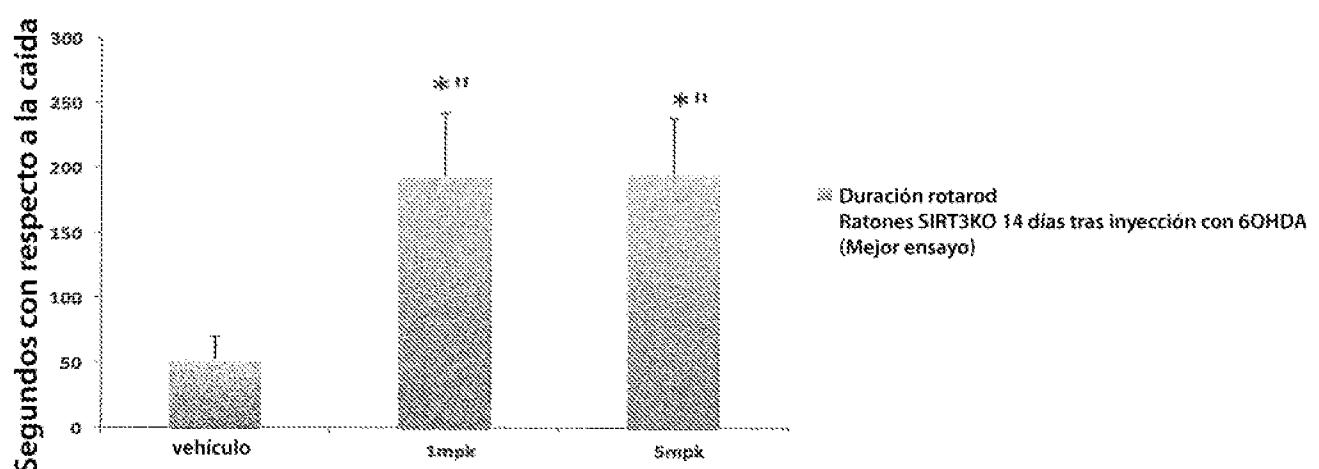


Figura 7b

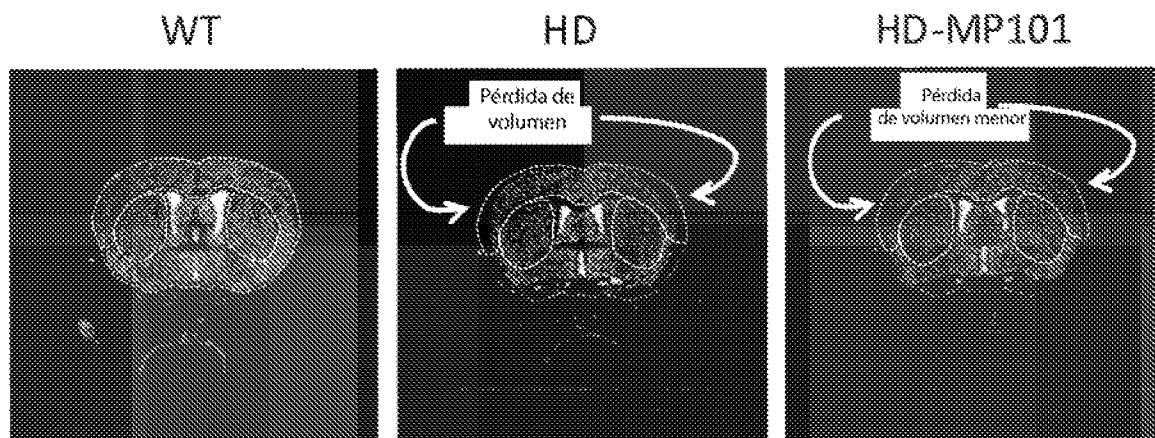


Figura 8a

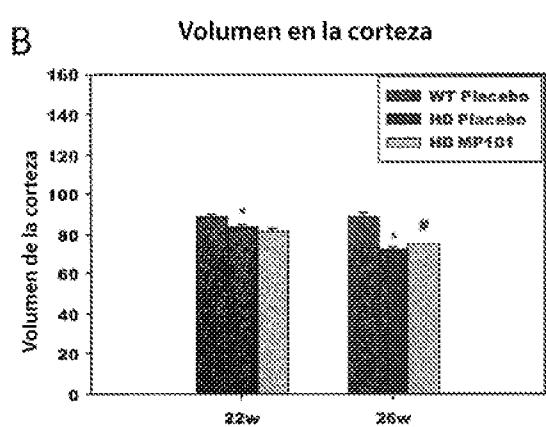


Figura 8b

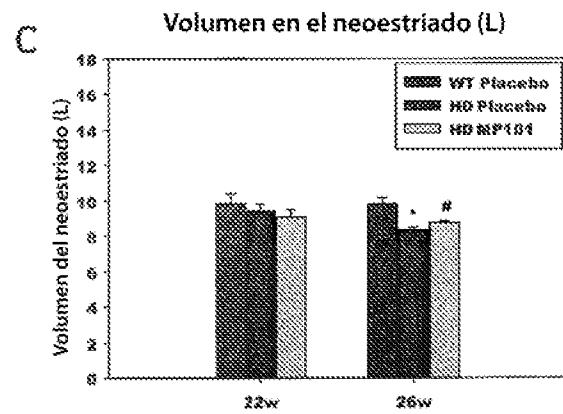


Figura 8c

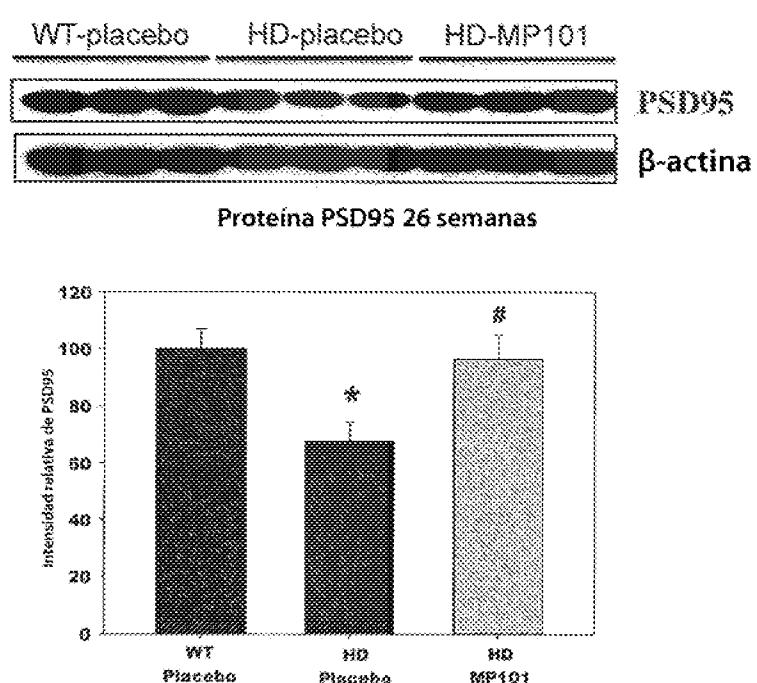
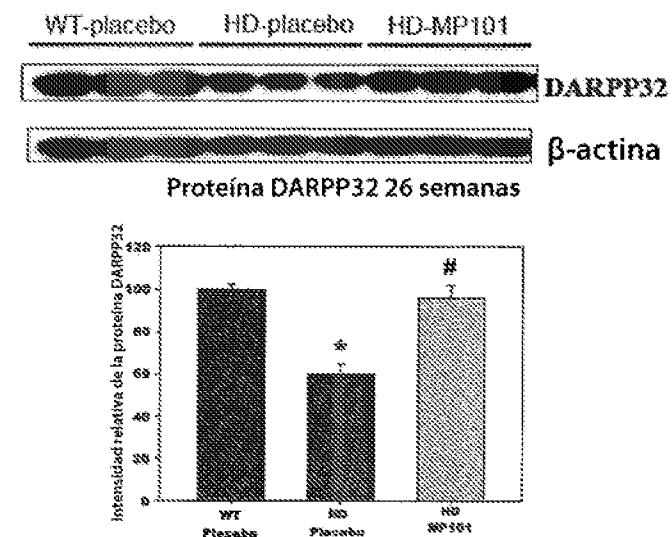


Figura 8e

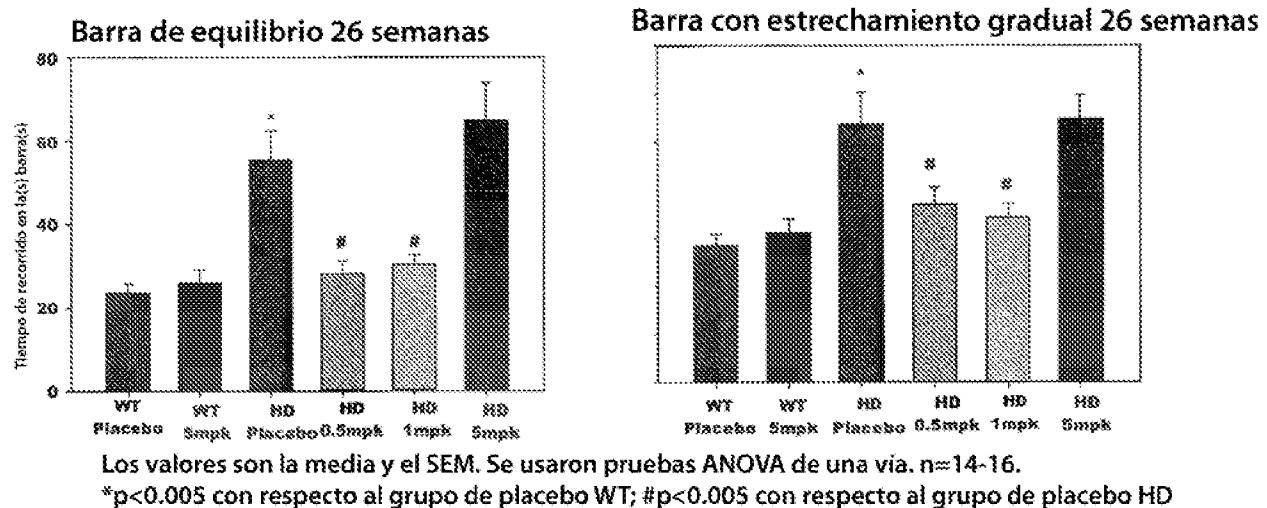


Figura 8f