



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 298 130**

⑤1 Int. Cl.:  
**A61K 31/70** (2006.01)  
**A61K 31/7072** (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **00910321 .9**  
⑧6 Fecha de presentación : **23.02.2000**  
⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1171137**  
⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2002**

⑤4 Título: **Uso de triacetiluridina para el tratamiento de trastornos mitocondriales.**

③0 Prioridad: **23.02.1999 US 121588 P**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.05.2008**

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.05.2008**

⑦3 Titular/es:  
**The Regents of the University of California**  
**5th Floor, 1111 Franklin Street**  
**Oakland, California 94607-5200, US**

⑦2 Inventor/es: **Naviaux, Robert, K.**

⑦4 Agente: **Arias Sanz, Juan**

**Aviso:** En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Uso de triacetiluridina para el tratamiento de trastornos mitocondriales.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a trastornos mitocondriales, y más específicamente al tratamiento de trastornos mitocondriales mediante la administración de triacetiluridina.

10 **Antecedentes de la invención**

Las enfermedades mitocondriales se producen como formas hereditarias, esporádicas y adquiridas. Las formas hereditarias de enfermedad mitocondrial tienen una elevada morbilidad. Las formas más graves, tales como el síndrome de Leigh (encefalomiopatía necrotizante subaguda) tienen una mortalidad de hasta el 50% al año tras el diagnóstico. Las formas multifactoriales de enfermedad mitocondrial incluyen trastornos muchos más comunes tales como enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer e incluso ciertas formas de diabetes, cardiopatía, migraña y accidente cerebrovascular. De hecho, el proceso del envejecimiento en sí se ha relacionado con empeoramiento progresivo de la función mitocondrial.

Las enfermedades mitocondriales se definen como trastornos del metabolismo mitocondrial que surgen a partir de un defecto genético en el ADN nuclear o mitocondrial. Éstas pueden ser hereditarias por vía materna, hereditarias como trastornos mendelianos convencionales o adquiridas como nuevas mutaciones somáticas. Los trastornos pueden manifestarse a cualquier nivel genético, desde ADN y ARN hasta proteína. Éstas pueden afectar a la transcripción, replicación del ADN mitocondrial, al transporte de macromoléculas hacia dentro o fuera de la mitocondria, o a la función de macromoléculas en su sitio de acción dentro de la mitocondria. Históricamente, las discusiones sobre la patogénesis en la enfermedad mitocondrial se han centrado en las funciones de degradación (oxidativas) de la mitocondria. Sin embargo, varios de los síntomas de enfermedad mitocondrial pueden estar relacionados con funciones biosintéticas esenciales (no de degradación) de los orgánulos que con frecuencia se pasan por alto. Una función biosintética de la mitocondria es la síntesis de la uridina.

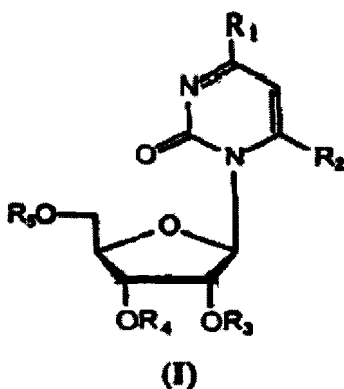
Los pacientes con una variedad de diferentes trastornos mitocondriales pueden ser funcionalmente deficientes en uridina debido a la etapa limitante de la velocidad en la síntesis *de novo* de la pirimidina (dihidroorotato CoQ oxidoreductasa, EC 1.3.99.11) se sitúa en la membrana interna de la mitocondria y se acopla a la cadena de transporte de electrones. Se sabe que las células con disfunción mitocondrial en cultivo dependen de la uridina exógena para su crecimiento y supervivencia debido a una deficiencia funcional en la actividad de DHO-QO.

Se conoce en gran parte la epidemiología de las formas hereditarias de enfermedad mitocondrial. Se ha calculado que a entre 1 de cada 4000 y 1 de cada 1000 niños que nacen vivos en los EE.UU. se les diagnosticará una enfermedad mitocondrial antes de la edad de 10 años. Esto es aproximadamente comparable a la incidencia de cáncer infantil. Los trastornos degenerativos del envejecimiento, en los que la mitocondria desempeña un papel son, por supuesto, mucho más comunes, afectando a hasta 20-85 millones de estadounidenses. A pesar de los efectos de amplia gama de los trastornos mitocondriales, actualmente no hay ninguna metodología de tratamiento aceptada para encarar un problema de tal magnitud e importancia.

En consecuencia, todavía existe una necesidad en la técnica de un método para tratar trastornos mitocondriales, como una clase.

**Breve descripción de la invención**

Como resultado del reconocimiento por parte de los inventores del papel de ciertos nucleósidos a base de pirimidina en los trastornos mitocondriales, la presente invención proporciona un método unificador para el tratamiento de los mismos. Por tanto, según la presente invención, se proporcionan usos de un compuesto de fórmula I:



en los que el compuesto es triacetiluridina para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno mitocondrial. La composición farmacéutica de la invención ha de administrarse a un sujeto que padece o corre el riesgo de padecer tal trastorno.

5 En consecuencia, en otra realización de la presente invención se proporcionan usos de la composición farmacéutica de la invención para el tratamiento de un trastorno mitocondrial. La composición farmacéutica de la invención ha de administrarse a un sujeto que padece o que corre el riesgo de padecer tal trastorno, en los que la composición farmacéutica comprende 2',3',5'-tri-O-acetil-1-β-D-uridina (a continuación en el presente documento "triacetiluridina").

10 Todavía en otra realización de la presente invención se proporcionan usos de triacetiluridina tal como se caracterizó anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para reducir o eliminar uno o más síntomas asociados con un trastorno mitocondrial. La composición farmacéutica ha de administrarse a un sujeto que necesite la misma.

15 De manera similar, en otra realización de la presente invención, se proporcionan usos de triacetiluridina tal como se caracterizó anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para reducir o eliminar uno o más síntomas asociados con un trastorno mitocondrial, en los que la composición farmacéutica ha de administrarse a un sujeto que padece o corre el riesgo de padecer tal trastorno.

### Descripción detallada de la invención

20 La presente invención se basa en el descubrimiento de que los nucleósidos a base de pirimidina, tales como la triacetiluridina son eficaces para tratar trastornos mitocondriales en los que hay una disminución en la biosíntesis de la pirimidina. Los métodos de la presente invención son una mejora con respecto a los tratamientos actuales usados más comúnmente de trastornos mitocondriales. Esto se debe a que los nucleósidos a base de pirimidina tales como  
25 la triacetiluridina complementan la propia producción de pirimidinas de un paciente así como aumentan los niveles sistémicos de pirimidinas. Esto sirve a su vez para mantener los procesos biosintéticos y metabólicos naturales de los tejidos *in vivo*, especialmente aquellos tejidos con una elevada carga metabólica tales como en tejidos nerviosos, musculares y de órganos.

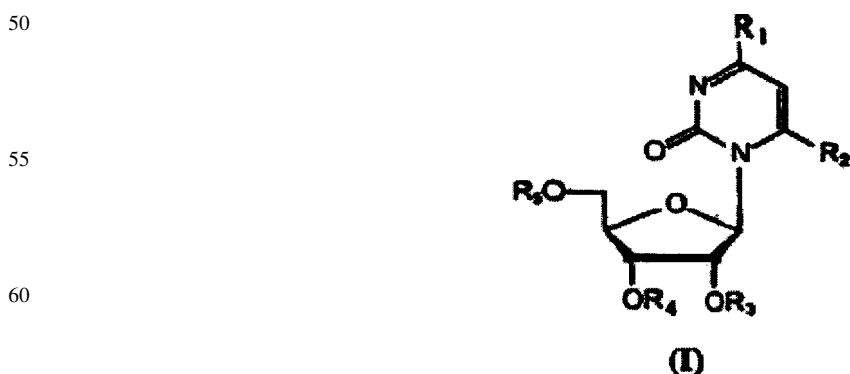
30 La ausencia de uno o más nucleósidos a base de pirimidina se ha implicado en varios trastornos que ahora pueden clasificarse ampliamente como trastornos mitocondriales. Todos los nucleósidos a base de pirimidina (excepto el ácido orótico) pueden sintetizarse usando uridina como compuesto de partida. Por tanto, una deficiencia en uridina puede dar como resultado deficiencias en todos los demás nucleósidos a base de pirimidina y un conjunto de secuelas. Como resultado, simplemente aportar un complemento de uridina (por ejemplo, mediante la administración de triacetiluridina,  
35 o similares) puede tratar varios síntomas y estados patológicos.

El documento WO-A-89 03837 da a conocer la triacetiluridina que es útil para el tratamiento de diversas enfermedades tales como por ejemplo insuficiencia cardíaca, diabetes, trastornos neurales y musculares, tales como enfermedad de Parkinson.

40 La presente invención proporciona usos de triacetiluridina tal como se caracteriza en las reivindicaciones para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos mitocondriales.

45 Los organismos contemplados para el tratamiento según la presente invención incluyen cualquier organismo con una ruta biosintética de pirimidina, incluyendo, pero sin limitarse a, mamíferos, tales como seres humanos, bovinos, ovinos, equinos, felinos, caninos y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el compuesto de fórmula (I), representa triacetiluridina tal como sigue:



65 Por simplicidad, la fórmula I ilustra los principios activos en la configuración D que se produce de manera natural, pero la presente invención abarca también isómeros (por ejemplo compuestos que muestran tautomería ceto-enólica), compuestos en la configuración L, y mezclas de compuestos en las configuraciones D y L, a menos que se especifique lo contrario. Actualmente se prefiere la configuración D que se produce de manera natural.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como, pero sin limitarse a, una sal de metal alcalino tal como sodio o potasio; una sal de metal alcalinotérreo tal como manganeso, magnesio o calcio; o una sal de amonio o tetraalquilamonio, es decir,  $NX'^4+$  (en la que  $X'$  es  $C1-4$ ). Sales farmacéuticamente aceptables son sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto original y no confieren efectos toxicológicos no deseados.

En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos mitocondriales, y para reducir o eliminar síntomas asociados con un trastorno mitocondrial, comprende además la administración de una o más vitaminas y cofactores. Las vitaminas contempladas para su uso según la presente invención incluyen tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), piridoxina (B6), folato, cianocobalamina (B12), biotina, ácido pantoténico y similares. Los cofactores contemplados para su uso según la presente invención incluyen coenzima Q, piruvato de calcio y similares.

La composición farmacéutica de la invención se contempla para su uso en el tratamiento de todos los trastornos mitocondriales, particularmente aquellos asociados con una deficiencia en pirimidina, y lo más particularmente aquellos asociados con una deficiencia en uridina. Trastornos mitocondriales específicos contemplados para su tratamiento según la presente invención incluyen MELAS (encefalomiopatía mitocondrial con acidemia láctica y episodios similares a accidente cerebrovascular), MERRF (mioclonía, epilepsia, y miopatía con fibras rojas rasgadas), NARP/MILS (debilidad muscular neurogénica, ataxia, retinitis pigmentaria/síndrome de Leigh hereditario por vía materna), LHON (neuropatía óptica hereditaria de Leber) "amaurosis mitocondrial", KSS (síndrome de Kearns-Sayre), PMPS (síndrome pancreático de Pearson Marrow), CPEO (oftalmoplejía externa progresiva crónica), síndrome de Leigh, síndrome de Alpers, síndrome de delecciones múltiples del ADNmt, síndrome de depleción del ADNmt, deficiencia en complejo I, deficiencia en complejo II (SDH), deficiencia en complejo III, deficiencia en citocromo c oxidasa (COX, complejo IV), deficiencia en complejo V, deficiencia en translocador de nucleótido de adenina (ANT), deficiencia en piruvato deshidrogenasa (PDH), aciduria etilmalónica con acidemia láctica, aciduria 3-metilglutacónica con acidemia acidosis láctica, epilepsia que no responde al tratamiento con empeoramiento durante la infección, síndrome de Asperger con empeoramiento durante la infección, autismo con empeoramiento durante la infección, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), parálisis cerebral con empeoramiento durante la infección, dislexia con empeoramiento durante la infección, síndrome de leucemia y trombocitopenia hereditaria por vía materna, MNGIE (miopatía mitocondrial, neuropatía periférica y autonómica, disfunción gastrointestinal y epilepsia), síndrome de MARIAHS (ataxia mitocondrial, infecciones recurrentes, afasia, hipouricemia/hipomielinación, convulsiones, y aciduria dicarboxílica), distonía ND6, síndrome de vómitos cíclicos con empeoramiento durante la infección, aciduria 3-hidroxiisobutírica con acidemia láctica, diabetes mellitus con acidemia láctica, necrosis estriada bilateral familiar (FBSN), sordera asociada a aminoglicósidos, cardiomiopatía dilatada, linfoma esplénico, síndrome de Wolfram, síndromes de delecciones múltiples del ADN mitocondrial, y síndrome de acidosis tubular renal/diabetes/ataxis.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de la composición farmacéutica de la invención para tratar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano, etc.) con trastornos mitocondriales que surgen a partir de, pero sin limitarse a, lesión craneal postraumática y edema cerebral, accidente cerebrovascular (métodos de la invención útiles para prevenir o evitar la lesión por perfusión), demencia de Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, síndrome hepatorenal, insuficiencia hepática aguda - NASH (esteatohepatitis no alcohólica), diabetes mellitus (particularmente de tipo II), tratamiento anti-metástasis/prodiferenciación del cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva idiopática, fibrilación auricular (no valvular), síndrome de Wolff-Parkinson-White, bloqueo cardíaco idiopático, prevención de lesión por perfusión en infartos agudos de miocardio, migrañas familiares, síndrome del intestino irritable, prevención secundaria de infartos de miocardio sin ondas Q, síndrome premenstrual, prevención de insuficiencia renal en síndrome hepatorenal, síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos, eclampsia/pre-eclampsia, esterilidad de ovopausia, cardiopatía isquémica/angina, y síndromes de Shy-Drager y de disautonomía no clasificada.

Todavía en otra realización, se proporcionan usos de las composiciones farmacéuticas de la invención para el tratamiento de trastornos mitocondriales asociados con efectos secundarios farmacológicos relacionados con fármacos. Tipos de agentes farmacéuticos que están asociados con trastornos mitocondriales incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidor de proteasas, inhibidores de DHOD y similares. Los inhibidores de la transcriptasa inversa específicos incluyen azidotimidina (AZT), estavudina (D4T), zalcitabina (ddC), didanosina (DDI), fluoroyodoauracilo (FIAU) y similares. Los inhibidores de proteasa específicos incluyen RITONAVIR™, INDINAVIR™, SAQUINAVIR™, NELFINAVIR™ y similares. Los inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa (DHOD) específicos incluyen LEFLUNOMIDE™, BREQUINAR™ y similares.

Debido a que ciertos síntomas de trastornos mitocondriales pueden estar asociados con una o más deficiencias relacionadas con pirimidina, en otra realización de la presente invención, se proporcionan usos de la composición farmacéutica de la invención para reducir o eliminar uno o más síntomas asociados con un trastorno mitocondrial. Los síntomas asociados con trastornos mitocondriales incluyen acidosis tubular renal (RTA), vista defectuosa, demencia, convulsiones, cardiomiopatía, miopatía esquelética, miopatía periférica, miopatía autonómica y similares.

Los trastornos mitocondriales pueden clasificarse según sus efectos sobre ciertas rutas biosintéticas específicas de la mitocondria. Por tanto, en otra realización de la presente invención se proporcionan usos de la composición farmacéutica de la invención para el tratamiento de trastornos mitocondriales que son el resultado de una perturbación o un defecto en una ruta biosintética mitocondrial. Una ruta biosintética primaria de la mitocondria es aquella para la

biosíntesis de la pirimidina. Debido a que los métodos de la invención comprenden la administración de pirimidinas, análogos de pirimidina, precursores de las mismas, las rutas biosintéticas contempladas para el tratamiento mediante los métodos de la invención incluyen rutas biosintéticas para pirimidinas, incluyendo uridina, timidina, citosina y similares. Las deficiencias específicas en las rutas biosintéticas de la pirimidina incluyen aquellas asociadas con enzimas particulares en la ruta de interés. Tales deficiencias incluyen enzimas ausentes, expresión reducida de enzimas, enzimas defectuosas (por ejemplo, mutantes) que tienen actividad reducida o nada de actividad y similares. Las enzimas específicas incluyen dihidroorotato deshidrogenasa (DHOD), uridina monofosfato sintetasa (UMPS) y similares.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una forma farmacéutica unitaria que contiene nucleósidos a base de pirimidina según la fórmula I, análogos de los mismos y similares, tal como se caracteriza en las reivindicaciones adjuntas.

Los principios activos descritos para su uso en el presente documento pueden formularse con un vehículo farmacéuticamente adecuado, seleccionado para hacer tales composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intraperitoneal y similares), o vías de inhalación, bomba osmótica, tópica, oftálmica y similares.

Las pomadas son preparaciones semisólidas que consisten en el principio activo incorporado en una base grasa, cerosa o sintética.

Los ejemplos de cremas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, emulsiones de agua en aceite y aceite en agua. Pueden formularse cremas de agua en aceite usando un agente emulsionante adecuado con propiedades similares, pero sin limitarse, a las de los alcoholes grasos tales como alcohol cetílico o alcohol cetosteárilico y a cera emulsionante. Pueden formularse cremas de aceite en agua usando un agente emulsionante tal como cera emulsionante de cetomacrogol. Las propiedades adecuadas incluyen la capacidad de modificar la viscosidad de la emulsión y la estabilidad tanto física como química en un amplio intervalo de pH. La base de crema miscible o soluble en agua puede contener un sistema conservante y también puede tamponarse para mantener un pH fisiológico aceptable.

Además del método tópico de administración descrito anteriormente, existen diversos métodos de administrar los compuestos de la presente invención de manera sistémica. Un medio de este tipo implicaría una suspensión de aerosol de partículas respirables compuestas por el principio activo, que el sujeto inhala. El principio activo se absorbería en la circulación sanguínea a través de los pulmones y entraría en contacto de la circulación sistémica en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Las partículas respirables pueden ser líquidas o sólidas, con un tamaño de partícula suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y la laringe tras la inhalación; en general, se consideran respirables las partículas cuyo tamaño oscila desde aproximadamente 1 hasta 10 micras, pero más preferiblemente 1-5 micras.

Otro medio de administrar de manera sistémica los principios activos al sujeto implicaría administrar una suspensión líquido/líquido en forma de gotas nasales de una formulación líquida, o una pulverización nasal de partículas respirables que el sujeto inhala. Pueden prepararse composiciones farmacéuticas líquidas del principio activo para producir una pulverización nasal o gotas nasales combinando el principio activo con un vehículo adecuado, tal como agua estéril libre de pirógenos o solución salina estéril mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica.

Otro medio de administración sistémica del principio activo implicaría la administración oral, en la que las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula I, están en forma de un sólido, una disolución, una emulsión, una dispersión, una micela, un liposoma y similares, en la que la formulación resultante contiene los principios activos contemplados para su uso en el presente documento, mezclados con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones nasales, enterales o parenterales. Los principios activos pueden estar combinados, por ejemplo, con los vehículos habituales no tóxicos, farmacéutica o fisiológicamente aceptables, para comprimidos, grageas, cápsulas, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, gránulos o polvos dispersables, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones, cápsulas duras o blandas, comprimidos oblongos o jarabes o elixires y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los vehículos que pueden usarse incluyen goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos y otros vehículos adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida. Además pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes. Los principios activos contemplados para su uso en el presente documento se incluyen en la formulación farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado tras la administración (es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz).

El polvo, la disolución, la suspensión o el comprimido contiene el principio activo en un vehículo fisiológicamente compatible, tal como los expertos en la técnica del desarrollo de sistemas de administración oral pueden seleccionar usando criterios convencionales. Por ejemplo, tales formulaciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes aromatizantes (tales como menta, esencia de gaultheria o cereza), agentes colorantes, agentes conservantes y similares, con el fin de proporcionar preparaciones de sabor agradable y farmacéuticamente elegantes. También pueden fabricarse comprimidos que contienen los principios activos mezclados con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables mediante métodos conocidos. Los excipientes utilizados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio, fosfato de sodio y similares; (2) agentes disgregantes y de granulación, tales como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; (3) agentes de unión, tales como goma de tragacanto, almidón de maíz, gelatina, goma arábiga y similares; y (4) agentes lubricantes, tales como

## ES 2 298 130 T3

5 estearato de magnesio, ácido esteárico, talco y similares. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y la absorción en el tubo digestivo, proporcionando así una acción sostenida durante un largo periodo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Los comprimidos también pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes estadounidenses números 4.256.108; 4.160.452 y 4.265.874, para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

10 Cuando las formulaciones para su uso oral están en forma de cápsulas de gelatina dura, los principios activos pueden mezclarse con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, caolín o similares. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que los principios activos se mezclan con agua o un medio aceitoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, aceite de oliva y similares.

15 Medios adicionales de administración sistémica del principio activo al sujeto implicarían una forma de supositorio del principio activo, de modo que una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto alcanza la circulación sistémica.

20 La cantidad del principio activo (es decir, nucleósido a base de pirimidina de fórmula I) incluida en la composición farmacéutica es una cantidad suficiente para mejorar los signos y síntomas de trastornos mitocondriales en el sujeto de desde aproximadamente 0,5 g/m<sup>2</sup>/día hasta aproximadamente 20 g/m<sup>2</sup>/día, más preferiblemente de desde aproximadamente 2 g/m<sup>2</sup>/día hasta aproximadamente 10 g/m<sup>2</sup>/día, y en una realización incluso más preferida, de aproximadamente 6 g/m<sup>2</sup>/día. Tal como se usa en el presente documento, las unidades m<sup>2</sup> denotan el área superficial (AS), y se determinan mediante la siguiente fórmula: AS en m<sup>2</sup> = (altura en cm)<sup>0,75</sup> x (peso en kg)<sup>0,425</sup> x 71,84 ÷ 10.000.

25 Dependiendo de la solubilidad de la formulación particular de principio activo administrada, la dosis diaria para mejorar los signos y síntomas de trastornos mitocondriales puede dividirse entre una o varias administraciones de dosis unitarias. La dosis diaria total para triacetiluridina (por ejemplo) puede oscilar desde 1 hasta 20 gramos al día, dependiendo de la edad y del estado del sujeto, administrada a un régimen de hasta cinco veces al día o según sea necesario para tratar empeoramientos agudos.

30 Los cofactores y las vitaminas que van a administrarse opcionalmente según la invención han de administrarse a una dosificación diaria apropiada. En la tabla I se exponen dosificaciones diarias contempladas para la administración según los métodos de la invención.

TABLA I

35

40

45

50

55

60

65

Coenzima o vitamina	Intervalo de dosificaciones diarias	Dosificación diaria preferida actualmente
Coenzima Q	aproximadamente 1 - 10 mg/kg/día	aproximadamente 5 mg/kg/día
Piruvato de calcio	aproximadamente 1 - 6 g/m <sup>2</sup> /día	aproximadamente 3 g/m <sup>2</sup> /día
Tiamina (B1)	aproximadamente 0,5 - 5 mg/kg/día	aproximadamente 50 - 200 mg/día
Riboflavina (B2)	aproximadamente 0,5 - 5 mg/kg/día	aproximadamente 50 - 200 mg/día
Niacina	aproximadamente 0,5 - 20 mg/kg/día	aproximadamente 50 - 200 mg/día
Piridoxina (B6)	aproximadamente 0,5 - 5 mg/kg/día	aproximadamente 50 - 200 mg/día
Folato	aproximadamente 0,005 - 0,03 mg/kg/día	aproximadamente 0,4 - 2 mg/día
Cianocobalamina (B12)	aproximadamente 0,001 - 0,03 mg/kg/día	aproximadamente 0,05 - 0,5 mg/día
Biotina	aproximadamente 0,005 - 0,2 mg/kg/día	aproximadamente 0,05 - 0,5 mg/día
Ácido pantoténico	aproximadamente 0,5 - 5 mg/kg/día	aproximadamente 50 - 200 mg/día

Tal como entenderán los expertos en la técnica, las dosificaciones anteriores son de naturaleza general y pueden ajustarse a las necesidades individuales del sujeto por un profesional sanitario encargado apropiado, teniendo en cuenta la edad, el peso, el tamaño, el estado y similares del sujeto.

Pueden prepararse compuestos de fórmula I mediante métodos que se conocen bien por los expertos en la técnica y según procedimientos conocidos F.J.M. Rajabalee, Angew. Chem. Int. Ed., vol. 10, página 75 (1971); algunos están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Sigma Chemical Company, PO Box 14508, St. Louis, MO 63178.

La invención se describirá ahora en mayor detalle mediante la referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Angew. Chem. Int. Ed., vol. 10, página 75 (1971); algunos están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Sigma Chemical Company, PO Box 14508, St. Louis, MO 63178.

La invención se describirá ahora en mayor detalle mediante la referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### *Tratamiento de enfermedad mitocondrial con triacetiluridina*

*Pacientes.* Se estudiaron cuatro pacientes con acidosis tubular renal (RTA) mitocondrial. Las RTA mitocondriales se resisten con frecuencia a la clasificación sencilla como tubulopatía proximal (tipo II) o distal (tipo I), ya que estos pacientes son con frecuencia mosaicos y expresan características de ambos fenotipos conduciendo a acidosis metabólicas hiperclorémicas (sin diferencia aniónica).

La paciente nº 1 era una niña de 2 años de edad con síndrome de Leigh, acidemia láctica y deficiencia en complejo I que requería 200 mEq/día de  $\text{NaHCO}_3$  para compensar las pérdidas renales de álcali y mantener los niveles séricos de bicarbonato superiores a 20 mEq/l, proteinuria 1+ y aminoaciduria significativa con hidroxiprolinuria.

La paciente nº 2 era una niña de 3 años de edad con síndrome de Leigh y deficiencia en complejo IV (COX), que también requería 200 mEq/día de  $\text{NaHCO}_3$ .

El paciente nº 3 era un niño de 2 años de edad con síndrome de Leigh, acidemia láctica, proteinuria 1+ y deficiencia en piruvato deshidrogenasa (PDH), que requería hasta 210 mEq/día de  $\text{NaHCO}_3$ .

El paciente nº 4 era un niño de 11 años de edad con aciduria 3-hidroxiisobutírica, acidemia láctica y encefalomiopatía, que requería 468 mEq/día de  $\text{NaHCO}_3$ .

*Métodos.* Se estudiaron los electrolitos de la sangre y la orina, la creatinina, el pH, el análisis de orina y la gaseometría venosa antes y después del tratamiento. También se obtuvieron los ácidos orgánicos y aminoácidos en la orina cuantitativos. Se continuaron las dosis de bicarbonato de sodio previas a la inclusión durante los 3 primeros días del tratamiento con triacetiluridina, luego se redujeron semanalmente según se toleraba para mantener el bicarbonato sérico superior a 20 mEq/l.

*Tratamiento.* Los pacientes recibieron triacetiluridina 2 g/m<sup>2</sup> v.o. t.i.d.

*Resultados.* La paciente nº 1 experimentó una corrección completa de su RTA en el plazo de 24 horas de tratamiento, manteniendo un bicarbonato sérico superior a 20 mEq/l sin nada de bicarbonato oral adicional. También tuvo resolución completa de su hidroxiprolinuria en el plazo de 2 semanas.

Las pérdidas en bicarbonato urinario en la paciente nº 2 fueron inicialmente de 99 mEq/l. La eliminación fraccional de bicarbonato ( $\text{FE}_{\text{HCO}_3}$ ) era del 9,3% antes del tratamiento. Tras 36 horas de tratamiento con triacetiluridina, las pérdidas en bicarbonato urinario eran indetectables (<5 mEq/l). Tras 3 semanas de tratamiento, sólo era necesario el 25% de la dosis de bicarbonato previa a la inclusión del paciente para mantener el bicarbonato sérico normal.

Las pérdidas en bicarbonato urinario en el paciente nº 3 eran de 59 mEq/l. La  $\text{FE}_{\text{HCO}_3}$  era del 10,0% antes del tratamiento. Tras 36 horas de tratamiento con triacetiluridina, las pérdidas en bicarbonato urinario eran indetectables (<5 mEq/l). Tras 3 semanas de tratamiento el paciente requería sólo el 10% de su dosis anterior de bicarbonato.

Tras 1 semana de tratamiento, el paciente nº 4 tenía una reducción del 35% en su requisito de bicarbonato oral. Se continúa el tratamiento.

*Conclusión.* Se corrigió la acidosis tubular renal o se mejoró drásticamente en 4 de los 4 pacientes con enfermedad mitocondrial tratados con triacetiluridina.

## Ejemplo 2

### *Tratamiento mediante la administración de triacetiluridina a un sujeto que tiene síndrome de MARIAHS*

5 *Paciente.* CMZ es una niña con ataxia mitocondrial, infecciones recurrentes, afasia, hipouricemia/hipomielinación y convulsiones (síndrome de MARIAHS), tratado desde que tenía un año de edad. Los síntomas indican una deficiencia primaria en la enzima dihidroorotato deshidrogenasa, la etapa limitante de la velocidad en la síntesis *de novo* de la pirimidina, que puede conducir a una dependencia funcional de uridina exógena.

10 *Tratamiento.* A los 3 años de edad comenzó el tratamiento con uridina. A los 4,5 años, se cambió el agente de tratamiento a triacetiluridina porque ésta es una forma más fácilmente absorbida de uridina.

15 *Resultados.* CMZ ha crecido bien. Sus convulsiones han disminuido desde dos veces al mes hasta una vez cada 2 meses. El desarrollo motor y del lenguaje ha mejorado notablemente. Está aprendiendo el alfabeto, conoce los colores y ha empezado a usar frases de dos palabras. La ataxia leve del tronco persiste. Una IRM cerebral de seguimiento tras 20 meses con uridina no mostró ninguna progresión de su enfermedad de la sustancia blanca. No ha habido toxicidad bioquímica, hematológica o clínica, aunque se observó una convulsión adicional en el plazo de 10 días de comenzar con triacetiluridina. La dosis de triacetiluridina inicial era de 0,1 g/kg/día. En el plazo de 2 meses de un aumento de la dosis hasta 0,2 g/kg/día hubo un aumento rápido en la adquisición del lenguaje expresivo y un estrechamiento de su marcha atáxica, de base amplia anterior. Recientemente se le ha aumentado hasta 0,3 g/kg/día y se ha empezado con 20 0,75 g de piruvato de calcio t.i.d.

25 *Conclusión.* El tratamiento del síndrome de MARIAHS mediante la administración de triacetiluridina da como resultado una mejora drástica en el estado del paciente y una reducción marcada en la sintomatología.

## Ejemplo 3

30 *Tratamiento mediante la administración de triacetiluridina a un sujeto que tiene una variedad de síntomas y una historia familiar de enfermedad mitocondrial*

35 *Paciente.* KL es una adulta en la que el investigador se fijó por primera vez tras el diagnóstico de su hijo con enfermedad mitocondrial que conducía a episodios similares a accidente cerebrovascular, ataxia y encefalopatía. Antes de la administración de triacetiluridina, KL padecía pielonefritis recurrente, neutropenia con asociación a infección, migrañas hemipléjicas/afásicas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, intestino neurógeno y vejiga que requiere sondaje q.i.d., disineria biliar, disfagia y tos persistente, polineuropatía periférica y autonómica, parestesias dolorosas, alteraciones de la conducción cardíaca con TSV y síndrome de taquicardia-bradicardia, hipotensión ortostática grave, ortopnea y mala capacidad funcional con incapacidad de subir un tramo de escaleras sin parar a descansar, y disminución de la función cognitiva con episodios de obnubilación y mala memoria que durarían de horas a días.

40 *Tratamiento.* KL comenzó con triacetiluridina a una dosis de 0,05 g/kg/d.

45 *Resultados.* Desde que comenzó con triacetiluridina, KL no ha tenido una convulsión ni migraña. Sus parestesias dolorosas han desaparecido, aunque persiste cierto entumecimiento. Ella puede evacuar espontáneamente la mayoría de los días, requiriendo sonda intermitente sólo 1-2 veces a la semana. El dolor de disineria biliar ha desaparecido. Tras 6 semanas de triacetiluridina podía caminar una milla entera (una tarea que ella no había sido capaz de realizar durante los dos últimos años debido a una capacidad funcional inadecuada). El síndrome de taquicardia-bradicardia persiste. Ella lleva un pulsómetro digital de muñeca, de ejercicio, con alarmas ajustadas para menos de 50 y más de 140 lpm. La alarma de taquicardia suena ahora sólo en las cuestas y escaleras, mientras que anteriormente la alarma sonaba con el simple gesto de levantarse. La alarma de bradicardia suena con tasas de 40-50 mientras duerme 2-3 50 noches por semana. Su sensorio se ha aclarado y ella informa de que su memoria “está lo mejor que ha estado en 5 años”. No ha habido toxicidades bioquímicas ni hematológicas.

55 Durante las primeras 10 semanas de tratamiento con triacetiluridina, los ciclos menstruales de KL se acortaron desde cada 4 semanas hasta cada 2 semanas, y su enfermedad mamaria quística empeoró ligeramente. Los niveles intramenstruales de LH, FSH, progesterona y estradiol revelaron una fase lútea persistente. No se volvió anémica. Su Hgb permaneció estable a 13 g/l. Tras 10 semanas su ciclo menstrual volvió a ser normal, sin ningún cambio en triacetiluridina u otra medicación. Ahora está recibiendo 0,1 g/kg/día de triacetiluridina y 0,75 de piruvato de calcio t.i.d.

## Ejemplo 4

60 *Tratamiento mediante la administración de triacetiluridina a un sujeto que tiene síndrome de delecciones múltiples mitocondriales*

*Paciente.* SF es un niño de 11 años de edad con epilepsia que no responde al tratamiento desde los 4 años de edad. Como un niño de 5º curso podía jugar en la liga juvenil de béisbol. Posteriormente se encontró que tenía lo que parecía



ser un síndrome de deleciones múltiples del ADN mitocondrial. Este trastorno produce múltiples copias delecionadas de ADN mitocondrial y puede conducir a varios síntomas. SK empezó a empeorar. Se le ingresó 2 veces en la UCI por epilepsia progresiva, y se le cambió 7 veces el régimen de anticonvulsivos en los 4 meses posteriores. Estaba teniendo 8-10 convulsiones tónico-clónicas generalizadas cada noche, dejándolo en un estado de estupor postcrítico durante gran parte de la mañana. También desarrolló automatismo del labio superior.

*Tratamiento.* Inicialmente se le administraron al paciente 0,05 g/kg/día de triacetiluridina durante una semana, seguido de 0,16 g/kg/día durante 1 semana y después 0,24 g/kg/día.

*Resultados.* Sus convulsiones y movimientos involuntarios del labio cesaron completamente en los primeros tres días de aparición de su automatismo del labio superior. Debido a que se encontró que el nivel de su tegretol era inferior al terapéutico (era de 4 µg/ml tanto antes como después de empezar con triacetiluridina), se aumentó su dosis de tegretol, con el objetivo de conseguir niveles terapéuticos de 8-12 µg/ml, y se aumentó su triacetiluridina hasta 0,16 g/kg/día. Tras tres semanas, se aumentó su dosis de triacetiluridina hasta 0,24 g/kg/día y se añadieron 0,5 g de piruvato de calcio t.i.d. Esto dio como resultado una escalada transitoria en su actividad de convulsiones nocturnas, que tras 3 días, disminuyó hasta cero. Durante varias semanas, SF pudo volver al colegio y jugar de nuevo en la liga juvenil de béisbol.

## Ejemplo 5

*Tratamiento mediante la administración de triacetiluridina a un sujeto que tiene el síndrome de Leigh*

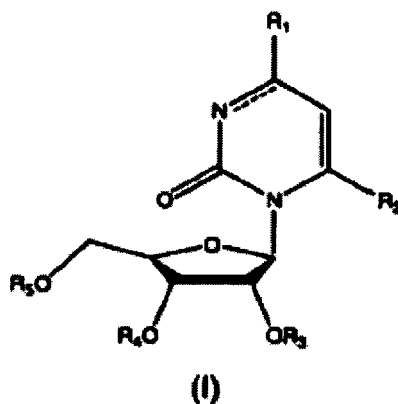
*Paciente.* CS era una niña de 2 años de edad con síndrome de Leigh, acidemia láctica y acidosis tubular renal que padecía una crisis hipertensiva y edema agudo cuando salió de la anestesia general para la sustitución de una sonda de gastrostomía percutánea programada (PEG). La sonda de gastrostomía era necesaria sólo porque sus requisitos de bicarbonato diarios eran tan grandes (25 mEq/kg/día) que no podía satisfacer sus necesidades sin una sonda en su estómago para introducir el bicarbonato. Desarrolló neumonía como una complicación de la PEG y desarrolló nuevas lesiones del síndrome de Leigh en la médula espinal, el mesencéfalo y el tálamo. Entró en coma 3 días después de la colocación de la PEG.

*Tratamiento.* CS recibió tratamiento de emergencia con triacetiluridina.

*Resultados.* La acidosis tubular renal del paciente se resolvió completamente en el plazo de 12 horas de comenzar con triacetiluridina. No requirió nada de bicarbonato complementario adicional, su aminoaciduria mejoró, y los aminoácidos plasmáticos volvieron a intervalos normales en el plazo de 2 horas con triacetiluridina, mientras que recibía nutrición parenteral continua. A pesar de una respuesta bioquímica favorable, nunca despertó del coma y murió tras una enfermedad terminal de 4 semanas.

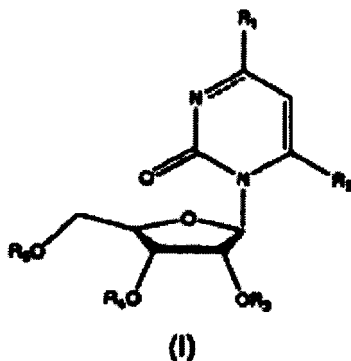
## REIVINDICACIONES

## 1. Uso de un compuesto de fórmula (I):



en el que el compuesto es triacetiluridina, un isómero L, el tautómero ceto o un isómero L del tautómero ceto del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno mitocondrial en el que el trastorno mitocondrial se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, MELAS (encefalomiopatía mitocondrial con acidemia láctica y episodios similares a accidente cerebrovascular), MERRF (mioclonía, epilepsia, y miopatía con fibras rojas rasgadas), NARPIMILS (debilidad muscular neurogénica, ataxia, retinitis pigmentaria/síndrome de Leigh hereditario por vía materna), LHON (neuropatía óptica hereditaria de Leber) "amaurosis mitocondrial", KSS (síndrome de Kearns-Sayre), PMPS (síndrome pancreático de Pearson Marrow), CPEO (oftalmoplejía externa progresiva crónica), síndrome de Leigh, síndrome de Alpers, síndrome de deleciones múltiples del ADNmt, síndrome de depleción del ADNmt, deficiencia en complejo I, deficiencia en complejo II (SDH), deficiencia en complejo III, deficiencia en citocromo c oxidasa (COX, complejo IV), deficiencia en complejo V, deficiencia en translocador de nucleótido de adenina (ANT), deficiencia en piruvato deshidrogenasa (PDH), aciduria etilmalónica con acidemia láctica, aciduria 3-metilglutacónica con acidemia láctica, epilepsia que no responde al tratamiento con empeoramiento durante la infección, síndrome de Asperger con empeoramiento durante la infección, autismo con empeoramiento durante la infección, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), parálisis cerebral con empeoramiento durante la infección, dislexia con empeoramiento durante la infección, síndrome de leucemia y trombocitopenia hereditaria por vía materna, MNGIE (miopatía mitocondrial, neuropatía periférica y autonómica, disfunción gastrointestinal y epilepsia), síndrome de MARIAHS (ataxia mitocondrial, infecciones recurrentes, afasia, hipouricemia/hipomielinación, convulsiones y aciduria dicarboxílica), distonía ND6, síndrome de vómitos cíclicos con empeoramiento durante la infección, aciduria 3-hidroxiisobutírica con acidemia láctica, necrosis estriada bilateral familiar (FBSN), sordera asociada a aminoglicósidos, cardiomiopatía dilatada, linfoma esplénico, síndrome de Wolfram, síndromes de deleciones múltiples del ADN mitocondrial y síndrome de acidosis tubular renal/diabetes/ataxis.

## 2. Uso de un compuesto de fórmula I



en el que el compuesto es triacetiluridina, un isómero L, el tautómero ceto o un isómero L del tautómero ceto del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno mitocondrial seleccionado de un grupo que consiste en acidosis tubular renal mitocondrial, síndrome de deleciones múltiples mitocondriales, síndrome de Leigh, acidemia láctica, acidemia 3-hidroxiisobutírica, encefalomiopatía, proteinuria 1+, deficiencia en piruvato deshidrogenasa, deficiencia en complejo I, deficiencia en complejo IV, aminoaciduria, hidroxiprolinuria y síndrome de MARIAHS.

## ES 2 298 130 T3

3. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el trastorno mitocondrial comprende una mutación en el ADN mitocondrial o nuclear.

4. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el trastorno mitocondrial se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Huntington,

esclerosis lateral amiotrófica,

MELAS (encefalomiopatía mitocondrial con acidemia láctica y episodios similares a accidente cerebrovascular),

MERRF (mioclonía, epilepsia y miopatía con fibras rojas rasgadas),

NARPIMILS (debilidad muscular neurogénica, ataxia, retinitis pigmentaria/síndrome de Leigh hereditario por vía materna),

LHON (neuropatía óptica hereditaria de Leber) “amaurosis mitocondrial”,

KSS (síndrome de Kearns-Sayre),<sup>6</sup>

PMPS (síndrome pancreático de Pearson Marrow),

CPEO (oftalmoplejía externa progresiva crónica),

síndrome de Leigh,

síndrome de Alpers,

síndrome de deleciones múltiples del ADNmt,

síndrome de depleción del ADNmt,

deficiencia en complejo I,

deficiencia en complejo II (SDH),

deficiencia en complejo III,

deficiencia en citocromo c oxidasa (COX, complejo IV),

deficiencia en complejo V,

deficiencia en translocador de nucleótido de adenina (ANT),

deficiencia en piruvato deshidrogenasa (PDH),

aciduria etilmalónica con acidemia láctica,

aciduria 3-metilglutacónica con acidemia láctica,

epilepsia que no responde al tratamiento con empeoramiento durante la infección,

síndrome de Asperger con empeoramiento durante la infección,

autismo con empeoramiento durante la infección,

trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD),

parálisis cerebral con empeoramiento durante la infección,

dislexia con empeoramiento durante la infección,

síndrome de leucemia y trombocitopenia hereditaria por vía materna,

MNGIE (miopatía mitocondrial, neuropatía periférica y autonómica, disfunción gastrointestinal y epilepsia),

síndrome de MARIAHS (ataxia mitocondrial, infecciones recurrentes, afasia, hipouricemia/hipomielinación, convulsiones y aciduria dicarboxílica),

distonía ND6,

síndrome de vómitos cíclicos con empeoramiento durante la infección,

aciduria 3-hidroxiisobutírica con acidemia láctica,

necrosis estriada bilateral familiar (FBSN),

sordera asociada a aminoglicósidos,

cardiomiopatía dilatada,

linfoma esplénico,

síndrome de Wolfram,

síndromes de deleciones múltiples del ADN mitocondrial, y

síndrome de acidosis tubular renal/diabetes/ataxis.

5. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el trastorno mitocondrial es una deficiencia en cardiolipina.

6. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el trastorno mitocondrial comprende una deficiencia en una ruta sintética de la pirimidina.

7. Uso de la reivindicación 6, en el que la deficiencia en una ruta sintética de la pirimidina es la ruta sintética de la uridina.

8. Uso de la reivindicación 6, en el que la deficiencia comprende la expresión y/o actividad reducida de una enzima en la ruta sintética de la pirimidina.

9. Uso de la reivindicación 8, en el que la enzima se selecciona del grupo que consiste en dihidroorotato deshidrogenasa (DHOD) y uridina monofosfato sintetasa (UMPS).

10. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el trastorno mitocondrial da como resultado niveles de uridina inferiores a los normales.

11. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el trastorno mitocondrial es el resultado de la administración previa o simultánea de un agente farmacéutico.

12. Uso de la reivindicación 11, en el que el agente farmacéutico es un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa o un inhibidor de DHOD.

13. Uso de la reivindicación 12, en el que el inhibidor de la transcriptasa inversa es azidotimidina (AZT), estavudina (D4T), zalcitabina (ddC), didanosina (DDI) o fluoroyodoarauracilo (FIAU).

14. Uso de la reivindicación 12, en el que el inhibidor de proteasa es ritonavir, indinavir, saquinavir o nelfinavir.

15. Uso de la reivindicación 12, en el que el inhibidor de DHOD es Leflunomide o Brequinar.

16. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende además la administración de uno o más cofactores, vitaminas o mezclas de dos o más de los mismos.

17. Uso de la reivindicación 16, en el que el cofactor es uno o ambos de coenzima Q o piruvato de calcio.

18. Uso de la reivindicación 16, en el que la vitamina se selecciona del grupo que consiste en tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), piridoxina (B6), folato, cianocobalamina (B12), biotina y ácido pantoténico.

19. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que el compuesto de fórmula (I) se administra en una dosificación diaria en el intervalo de aproximadamente 0,5 g/m<sup>2</sup> a 20 g/m<sup>2</sup>.

20. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que el compuesto de fórmula (I) se administra en una dosificación diaria en el intervalo de aproximadamente 2 g/m<sup>2</sup> a 10 g/m<sup>2</sup>.

21. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que el compuesto de fórmula (I) se administra en una dosificación diaria de aproximadamente 6,0 g/m<sup>2</sup>.

## ES 2 298 130 T3

22. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para reducir o eliminar uno o más síntomas asociados con un trastorno mitocondrial, en el que los síntomas se seleccionan de un grupo que consiste en acidosis tubular renal (RTA), vista defectuosa, convulsiones, cardiomiopatía, miopatía esquelética, miopatía periférica o miopatía autonómica.

5

23. Uso de la reivindicación 22, en el que el compuesto de la reivindicación 1 es triacetiluridina.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65