

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 131**

51 Int. Cl.:

A61K 31/567 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2008 PCT/EP2008/063699**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2009 WO09050136**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2008 E 08805247 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2211845**

54 Título: **Antagonistas del receptor de glucocorticoides tales como mifepristona para tratar el síndrome de Cushing**

30 Prioridad:

17.10.2007 US 960856 P

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

24.07.2017

73 Titular/es:

**LABORATOIRE HRA PHARMA (100.0%)
15, RUE BERANGER
75003 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**ULMANN, ANDRÉ;
GAINER, ERIN y
VUILLET, FRANÇOIS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 626 131 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

Antagonistas del receptor de glucocorticoides tales como mifepristona para tratar el síndrome de Cushing

La invención se refiere a un método para tratar el síndrome de Cushing que utiliza antagonistas del receptor de glucocorticoides.

5 Antecedentes de la invención

10 El síndrome de Cushing de origen endógeno es una enfermedad hormonal con una incidencia estimada de aproximadamente 10 por 1 millón de personas (Meier y Biller, 1997). El síndrome de Cushing está asociado con una concentración en sangre creciente de cortisol (hipercortisolismo) o la presencia en sangre de un exceso de hormona glucocorticoide durante un largo periodo de tiempo. El síndrome de Cushing se clasifica o bien como dependiente de ACTH o no dependiente de ACTH.

15 El síndrome de Cushing dependiente de ACTH se caracteriza por una hipersecreción crónica de ACTH que estimula el crecimiento de las glándulas suprarrenales y la hipersecreción de corticosteroides. La causa subyacente más común del síndrome de Cushing dependiente de ACTH es la producción excesiva de ACTH por los adenomas pituitarios conocida como enfermedad de Cushing. El síndrome de Cushing resultante de la producción de ACTH en otro lugar distinto de la glándula pituitaria se conoce como síndrome de Cushing ectópico. Los ejemplos de sitios ectópicos incluyen timoma, carcinoma medular de la tiroides, feocromocitoma, tumores de células de los islotes del páncreas y carcinoma de células pequeñas del pulmón.

20 Los síndromes de Cushing independientes de ACTH son causados por tumores suprarrenales que pueden ser adenomas o carcinomas. Tanto los adenomas adrenales como los carcinomas se caracterizan por una hipersecreción crónica de cortisol.

25 Los síntomas del síndrome de Cushing incluyen una deposición de grasa anormal característica alrededor del cuello, adelgazamiento de la piel, osteoporosis, cara de luna, debilidad, fatiga, dolor de espalda, dolor de cabeza, impotencia, atrofia muscular, aumento de la sed, micción, resistencia a la insulina, dislipidemia, miopatía, amenorrea, hipertensión, aumento de peso, obesidad central, hipersecreción de esteroides, elevación de la excreción de cortisol urinaria y cambios del estado mental, en particular depresión (Orth 1995; Dahia y Grossman, 1999).

Las terapias farmacológicas efectivas para el síndrome de Cushing en la actualidad no son satisfactorias. Los inhibidores orales de la esteroidogénesis suprarrenal son los agentes médicos más comúnmente utilizados en el tratamiento del síndrome de Cushing: éstos incluyen metirapona, ketoconazol, aminoglutetimida, mitotano y trilostano.

30 En la secreción de ACTH ectópica, cuando no se puede encontrar o eliminar el tumor, se puede utilizar terapia médica para reducir la producción del cortisol (Doppman *et al.*, 1987, Doppman *et al.*, 1989, Pass *et al.*, 1990, Wajchenberg *et al.*, 1994, Newell-Price *et al.*, 1998). Además, los ensayos clínicos mostraron cierta eficacia mediante el uso de dosis altas de mifepristona una vez al día (Nieman *et al.*, 1985; Chrousos *et al.*, 1989; van der Lely, 1991, Newfield *et al.*, 2000; Chu *et al.*, 2001). Se administró con éxito una dosis fraccionada de mifepristona a un niño pequeño (Beaufriere *et al.*, 1987).

35 Sin embargo a largo plazo, tal dosis alta de mifepristona administrada con largos intervalos entre las dosis (por ej., una vez al día) desencadena una secreción masiva de cortisol debido a la interrupción del mecanismo de realimentación endógena. Este alto nivel de cortisol luego abruma el bloqueo de los receptores de glucocorticoides, lo que conduce a hipercortisolismo (Raux-Demay *et al.*, 1990).

Compendio de la invención

40 Con el fin de evitar la secreción de cortisol en respuesta al bloqueo del receptor de glucocorticoides, ahora se propone dar múltiples dosis bajas de un antagonista del receptor de glucocorticoides, para tratar el síndrome de Cushing.

45 La invención más particularmente proporciona una composición farmacéutica que comprende una mifepristona, para su uso en el tratamiento del síndrome de Cushing en un paciente adulto o adolescente, en donde dicha composición farmacéutica es adecuada para administración oral, y se administra por lo menos tres veces al día, en donde la cantidad diaria total de mifepristona administrada es inferior o igual a 600 mg, preferiblemente en donde la cantidad diaria total de mifepristona administrada es menor que aproximadamente 20 mg/kg/día.

Descripción detallada de la invención

Definiciones:

50 A menos que se indique lo contrario, el paciente a tratar puede ser cualquier sujeto humano afectado con el síndrome de Cushing, sea cual sea el sexo y la edad del sujeto. El paciente puede ser un niño, un adolescente (es decir, en general un sujeto que tiene 12 años de edad o más), o un adulto. El paciente a tratar está afectado con el síndrome de Cushing, preferiblemente causado por secreción de ACTH ectópica.

Dosis múltiples

En la presente memoria se describe un método para tratar el síndrome de Cushing en un paciente adulto o adolescente, cuyo método comprende la administración al paciente con una composición farmacéutica que comprende mifepristona por lo menos tres veces al día, por ej., tres o cuatro veces al día.

- 5 Tal administración diaria crónica del antagonista del receptor de glucocorticoides en sujetos con el síndrome de Cushing hace posible normalizar los parámetros dependientes de glucocorticoides a través de su acción bloqueadora del cortisol.

Preferiblemente la dosis diaria es menor que aproximadamente 40 mg/kg/día, preferiblemente menor que aproximadamente 20 mg/kg/día.

- 10 La cantidad diaria total del antagonista del receptor de glucocorticoides administrada puede ser ventajosamente inferior o igual a 600 mg, más preferiblemente inferior o igual a 400 mg, todavía más preferiblemente inferior o igual a 300 mg.

La composición farmacéutica es adecuada para administración oral.

Vías de administración:

- 15 Para una breve revisión de los presentes métodos para la administración de fármacos, véase, Langer, Science 249:1527-1533 (1990). Los métodos para preparar compuestos administrables son conocidos o son evidentes para aquellos expertos en la técnica y se describen con más detalle en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science, 17ma ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), que de aquí en adelante se denomina "Remington".

- 20 Para composiciones sólidas, se pueden utilizar portadores sólidos no tóxicos convencionales que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, magnesio, carbonato, y similares. Para la administración oral, se forma una composición no tóxica aceptable para uso farmacéutico por medio de la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente empleados, tales como aquellos portadores enumerados anteriormente.

- 25 Las formas de dosificación sólidas orales son tabletas o cápsulas preferentemente comprimidos. Las tabletas comprimidas pueden contener cualquiera de los excipientes descritos anteriormente que son diluyentes para aumentar el volumen del componente activo de modo que la producción de una tableta comprimida de tamaño práctico sea posible. Los agentes ligantes, que son agentes que imparten cualidades cohesivas a los materiales en polvo también son necesarios. Se utilizan almidón, gelatina, azúcares tales como lactosa o dextrosa, y gomas naturales y sintéticas. Los disgregantes son necesarios en las tabletas para facilitar la desintegración de la tableta. Los disgregantes incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Por último se incluyen pequeñas cantidades de materiales conocidos como lubricantes y deslizantes en las tabletas para evitar la adhesión al material de la tableta a las superficies en el proceso de fabricación y para mejorar las características de flujo del material en polvo durante la fabricación. El dióxido de silicio coloidal se utiliza más comúnmente como deslizante y los compuestos tales como talco o ácidos esteáricos se utilizan más comúnmente como lubricantes. Los procedimientos para la producción y la fabricación de tabletas comprimidas son bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica (véase Remington).
- 30
- 35

- Las cápsulas son formas de dosificación sólidas que utilizan preferentemente o bien una cáscara de gelatina dura o blanda como recipiente para la mezcla del componente activo y los componentes inertes. Los procedimientos para la producción y fabricación de cápsulas elásticas blandas y de gelatina dura son bien conocidos en la técnica (véase Remington).
- 40

- Las formas o dispositivos bucales también son útiles, tales como los descritos en la solicitud de patente de los Estados Unidos 20050208129. La solicitud de patente de los Estados Unidos 20050208129 describe un sistema terapéutico de mucosa bioadhesiva de liberación prolongada que contiene por lo menos un principio activo, con una prueba de disolución del principio activo de más del 70% durante 8 horas y un método para su preparación. Dicho sistema terapéutico bioadhesivo comprende cantidades de proteínas naturales que representan por lo menos 50% en peso del principio activo y por lo menos 20% en peso de dicha tableta, entre 10% y 20% de un polímero hidrofílico, y excipientes de compresión, y que comprenden entre 4% y 10% de un alquilsulfato de metal alcalino para reforzar la disponibilidad local del principio activo y entre 0,1% y 1% de un azúcar monohidrato.
- 45

El siguiente ejemplo ilustra la invención sin limitar su alcance.

- 50 **Ejemplo:**

Estudio de caso:

Un sujeto femenino de 53 años de edad, que primero presentó síntomas clínicos del síndrome de Cushing en agosto de 2006, y fue diagnosticada con síndrome de Cushing secundario a la secreción de ACTH ectópica en marzo de 2007. Recibió 200 mg mifepristona, tres veces al día (en la mañana, al mediodía y en la tarde) durante 2,5 semanas

antes de la reducción de la dosis durante 1 semana a 400 mg (200 mg dos veces al día).

La administración de mifepristona mejoró rápidamente (después de 2 semanas de tratamiento) las consecuencias clínicas generales de hipercortisolismo: la glucemia volvió a la normalidad, se detuvo la insulina la dosis de metformina disminuyó en dos. Se disminuyó la dosis de enalapril administrada previamente para la hipertensión de 30 mg a 10 mg.

Referencias

- Attardi *et al.*, Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2004, 88:277-288
- Beaufrère *et al.*, The Lancet, 25 de julio de 1987, página 217
- Chrousos *et al.*, "Clinical applications of RU486, a prototype glucocorticoid and progestin antagonist in : Adrenal and hypertension" Eds F. mantero, BA Scoggins, R. Takeda, EG Biglieri, JW Funder, Raven Press (NY), 1989, págs. 273-84
- Chu *et al.*, 2001, J Clin Endocrinol Metab, 86:3568-73
- Dahiaand Grossman, 1999, Endocr. Rev. 20:136-55
- Doppman *et al.*, 1987, Radiology, 163:501-3
- 10 - Doppman *et al.*, 1989, Radiology, 172:115-24
- Meier and Biller, 1997, Endocrinol Metab Clin North Am 26:741-762
- Newell-Price *et al.*, 1998, Endocr Rev, 19:647-72
- Newfield *et al.*, 2000; J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85:14-21
- Nieman *et al.*, 1985; J Clin Endocrinol Metab, 1985, 61:536-40
- 15 - Orth, 1995, N. Engl. J. Med. 332:791-803
- Pass *et al.*, 1990, Ann ThoracSurg, 50:52-7
- Raux-Demay *et al.*, 1990; J Clin Endocrinol Metab, 1990,70:230-33
- van der Lely, 1991, Ann Intern Med, 114:143-144
- Wajchenberg *et al.*, 1994, Endocr Rev, 15:752-87

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una mifepristona, para su uso en el tratamiento del síndrome de Cushing en un paciente adulto o adolescente, en donde dicha composición farmacéutica es adecuada para administración oral, y se administra por lo menos tres veces al día, en donde la cantidad diaria total de mifepristona administrada es inferior o igual a 600 mg.
2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en donde la cantidad diaria total de mifepristona administrada es menor que aproximadamente 20 mg/kg/día.