



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 729**

51 Int. Cl.:
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 5/46 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02731689 .2**
96 Fecha de presentación : **06.05.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1390037**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2004**

54 Título: **Uso de antagonistas específicos del receptor de glucocorticoides para el tratamiento del delirio.**

30 Prioridad: **04.05.2001 US 288619 P**
01.05.2002 US 137800

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.04.2011

73 Titular/es: **CORCEPT THERAPEUTICS, Inc.**
149 Commonwealth Drive
Menlo Park, California 94025, US

72 Inventor/es: **Belanoff, Joseph, K.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 356 729 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de antagonistas específicos del receptor de glucocorticoides para el tratamiento del delirio.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención generalmente se refiere al campo de la psiquiatría. En particular, la presente invención se refiere al descubrimiento de que los agentes que inhiben la unión de cortisol con el receptor del glucocorticoide pueden usarse en métodos del tratamiento del delirio.

INTRODUCCIÓN

10 El delirio es un trastorno en la consciencia que típicamente resulta de una afección física subyacente. Los pacientes que padecen delirio presentan cambios en la cognición (tales como déficits de memoria, desorientación y trastornos del lenguaje o de la percepción) que se desarrollan durante un corto periodo de tiempo y tienden a fluctuar a lo largo del día.

15 Las causas neurofisiológicas del delirio no se conocen en detalle. La hipótesis neuroquímica predominante para el origen del delirio se centra en la actividad inferior a lo normal de la neurotransmisión colinérgica en dominios particulares del cerebro (véase Trzepacz, *Dement Geriatr Cogn Disord* 10:330-334 (1999)). Sin embargo, las anomalías en otros neurotransmisores – tales como serotonina, dopamina, ácido gamma-aminobutírico y glutamato – también pueden estar implicadas en el desarrollo del delirio en condiciones particulares (véase Flacker & Lipsitz, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54:B239-46 (1999)).

20 Cortisol, una hormona glucocorticoide secretada en respuesta a ACTH (corticotropina), muestra una variación con el ritmo circadiano y, además, es un elemento importante en la respuesta a muchas situaciones de tensión física y psicológica. Se ha propuesto que, con la edad, el sistema regulador del cortisol se hiperactiva en algunos individuos, dando como resultado hipercortisolemia. Adicionalmente se ha postulado que altos niveles de cortisol son neurotóxicos, particularmente en el hipocampo, una estructura del cerebro que se cree que es principal en el procesamiento y almacenamiento temporal de información compleja y memoria (véase, por ejemplo, Sapolsky *et al.*, *Ann. NY Acad. Sci.* 746:294-304, 1994; Silva, *Annu. Rev. Genet.* 31:527-546, 1997; de Leon *et al.*, *J. Clin. Endocrinol & Metab.* 82:3251, 1997).

25 Sin embargo las acciones en el cerebro y CNS de cortisol y otros glucocorticoides no se limitan a neurotoxicidad. Además de influir en el flujo de sangre al cerebro, el consumo de oxígeno y la excitabilidad cerebral, los glucocorticoides tienen efectos importantes en la función de neurotransmisor (véase DeKloet *et al.*, *Handbook Neurochem* 8:47-91 (1985)). Estos efectos incluyen la inhibición de la unión a los receptores colinérgicos muscarínicos centrales, así como modulación de renovación de serotonina, equilibrio de la dopamina hipotalámica y supresión de los niveles de beta endorfina en el cerebro. La capacidad de los glucocorticoides para alterar los neurotransmisores implicados en la patogénesis del delirio sugiere que la alteración de la regulación de glucocorticoides puede desempeñar un papel en el delirio. Sin embargo, aunque unos niveles de glucocorticoides patológicamente elevados (debido a disfunción adrenal o ingesta de hormonas sintéticas) se han relacionado con la inducción del delirio (véase Stroudemire *et al.*, *Gen Hosp Psychiatry* 18:196-202 (1996)), la relación entre los niveles de glucocorticoides fisiológicos y el delirio siguen sin estar clara (para una revisión véase Flacker & Lipsitz, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54:B239-46 (1999)). Las evaluaciones de función del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal en pacientes con delirio mediante ensayo de supresión de dexametasona han sido conflictivos (véase Koponen *et al.*, *Nord Psykiatr Tidsskr* 43:203-207 (1987); McKeith, *Br J Psychiatry* 145:389-393 (1984); O'Keefe & Devline, *Neuropsychobiology* 30:153-156 (1994)). Además, aunque algunos estudios que miden los niveles de glucocorticoides directamente han descubierto una asociación entre el delirio y el hipercortisolismo persistente (Gustafson *et al.*, *Cerebrovasc dis* 3:33-38 (1993)), otros estudios no han logrado unir la incidencia del delirio con niveles elevados de cortisol (van der Mast *et al.*, en Filippini ed., *Recent Advances in Tryptophan Research*, New York: Plenum Press, 93-96 (1996); McIntosh *et al.*, *Psychoneuroendocrinology* 10:303-313 (1985)). La patente de EE.UU. Nº 6.150.349 describe que los antagonistas del receptor de glucocorticoides pueden usarse para tratar la psicosis.

30 No existen pruebas antes de la presente invención, sin embargo, de que un antagonista del receptor de glucocorticoides pueda ser un tratamiento eficaz para el delirio en pacientes que tienen niveles de cortisol que quedan dentro de un intervalo normal. Muchas de las acciones de cortisol están mediadas por la unión al receptor de tipo I (mineralocorticoide), que está preferentemente ocupado, en la relación con el receptor de tipo II (glucocorticoide), a niveles de cortisol fisiológicos. A medida que los niveles de cortisol aumentan, más receptores de glucocorticoides están ocupados y activados. Debido a que el cortisol desempeña un papel esencial en el metabolismo, la inhibición de todas las actividades mediadas por cortisol, sin embargo sería letal. Por lo tanto, los antagonistas que específicamente evitan las funciones del receptor de glucocorticoides tipo II, pero no antagonizan las funciones del receptor de mineralocorticoides tipo I son de particular uso en la presente invención. La mifepristona (RU486) y antagonistas similares son ejemplos de esta categoría de antagonistas de receptor.

35 Los presentes inventores han determinado que los antagonistas del receptor de glucocorticoides tales como RU486 son agentes eficaces para el tratamiento específico del delirio en pacientes con niveles de cortisol normales.

La presente invención satisface, por lo tanto, la necesidad de un tratamiento eficaz para los síntomas del delirio mediante la administración de antagonistas del receptor de glucocorticoides para tratar pacientes diagnosticados con delirio.

SUMARIO DE LA INVENCION

5 La invención proporciona un antagonista receptor de glucocorticoides específico para su uso en un método de mejora de los síntomas de delirio como se expone en la reivindicación 1.

10 En una realización de la invención, el tratamiento del delirio emplea un antagonista del receptor de glucocorticoides que comprende un esqueleto esteroideo con al menos un resto que contiene fenilo en la posición 11-beta del esqueleto esteroideo. El resto que contiene fenilo en la posición 11-beta del esqueleto esteroideo puede ser un resto de dimetilaminofenilo. En realizaciones alternativas, el antagonista del receptor de glucocorticoides comprende mifepristona o el antagonista del receptor de glucocorticoides se selecciona del grupo que consiste en RU009 y RU044.

15 En otras realizaciones, el antagonista del receptor del glucocorticoides se administra en una cantidad diaria de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal por día; entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal por día; o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4 mg por kilogramo de peso corporal por día. La administración puede ser una vez al día. En realizaciones alternativas, el modo de administración del antagonista del receptor de glucocorticoides es oral o por aplicación transdérmica, mediante una suspensión nebulizada o mediante una pulverización de aerosol.

20 La descripción también proporciona un kit para el tratamiento del delirio en un ser humano, comprendiendo el kit un antagonista del receptor de glucocorticoides y un material de instrucciones que enseña las indicaciones, dosificación y programa de administración del antagonista del receptor de glucocorticoides. En realizaciones alternativas, el material de instrucciones indica que el antagonista del receptor de glucocorticoides puede administrarse en una cantidad diaria de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg por kilogramos de peso corporal por día o de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mg por kilogramo de peso corporal por día. El material de instrucciones puede indicar que el cortisol contribuye a los síntomas del delirio en pacientes con delirio y que el antagonista del receptor de glucocorticoides puede usarse para tratar el delirio. En una realización, el antagonista del receptor de glucocorticoides en el kit es mifepristona. La mifepristona puede estar en forma de comprimido.

30 Una comprensión adicional de la naturaleza y ventajas de la presente invención se realiza por referencia a las partes restantes de la memoria descriptiva y las reivindicaciones.

DEFINICIONES

35 El término "tratando" se refiere a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología o afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como reducción, remisión, disminución de los síntomas o hacer la lesión, patología o afección más tolerable al paciente, ralentizar la velocidad de degeneración o deterioro, hacer el punto final de degeneración menos debilitante, mejorar el bienestar físico o mental de un paciente. El tratamiento o mejora de los síntomas pueden basarse en parámetros objetivos o subjetivos, incluyendo los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos y/o una evaluación psiquiátrica. Por ejemplo, los métodos de la invención tratan de forma exitosa el delirio en un paciente mediante la disminución de la incidencia de trastornos en la consciencia o cognición.

40 El término "delirio" se refiere a una afección psiquiátrica en su sentido más amplio, como se define en American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición, revisión del Texto, Washington, D.C., 2000 ("DSM-IV-TR"). La DSM-IV-TR define "delirio" como un trastorno de la consciencia, que se desarrolla durante un periodo corto de tiempo, acompañado por un cambio en la cognición que no puede explicarse mejor por una demencia preexistente o en desarrollo. La DSM-IV-TR expone un patrón generalmente aceptado para el diagnóstico y categorización del delirio.

45 El término "cortisol" se refiere a una familia de composiciones también denominada hidrocortisona y cualquier análogo sintético o natural de la misma.

50 La expresión "receptor de glucocorticoides" ("GR") se refiere a una familia de receptores intracelulares también denominada receptor de cortisol, que se une específicamente a cortisol y/o análogos de cortisol. La expresión incluye isoformas de GF, GR recombinante y GR mutado.

55 El termino "mifepristona" se refiere a una familia de composiciones también denominadas RU486 o RU38.486 o 17-beta-hidroxi-11-beta-(4-dimetil—aminofenil)-17-alfa-(1-propinil)-estra-4,9-dien-3-ona) o 11-beta-(4dimetilaminofenil)-17-beta-hidroxi-17-alfa-(1-propinil)-estra-4,9-dien-3-ona) o análogos de las mismas, que se unen al GR, típicamente con alta afinidad, e inhiben los efectos biológicos iniciados/mediados por la unión de cualquier cortisol o análogo de cortisol a un receptor de GR. Los nombres químicos para RU-486 varían; por ejemplo, RU-846 también se ha denominado: 11B-[p-(dimetilamino)fenil]-17B-hidroxi-17-(1-propinil)-estra-4,9-dien-3-ona; 11B-(4-

dimetil-aminofenil)-17B-hidroxi-17A-(prop-1-inil)-estra-4,9-dien-3-ona; 17B-hidroxi-11B-(4-dimetilaminofenil-1)-17A-(propinil-1)-estra-4,9-dien-3-ona; 17B-hidroxi-11B-(4-dimetilaminofenil-1)-17A-(propinil-1)-E; (11B,17B)-11-(4-dimetilamino)-fenil]-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona; y 11B-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-17A-(prop-1-inil)-D-4,9-estradien-17B-ol-3-ona.

5 La expresión “antagonista del receptor de glucocorticoides específico” se refiere a cualquier composición o compuesto que parcialmente o completamente inhibe (antagoniza) la unión de un agonista de un receptor de glucocorticoides (GR) tal como cortisol o análogos de cortisol, sintéticos o naturales, con un GR. Un “antagonista del receptor de glucocorticoides específico” también se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un GR a un agonista. Por “específico” los inventores se refieren al fármaco que se une preferentemente al GR en lugar del receptor de mineralocorticoides (MR) con una afinidad de al menos 100 veces y frecuentemente 1000 veces.

10 Un paciente “que no necesita de otro modo tratamiento con un antagonista del receptor de glucocorticoides” es un paciente que no padece una afección que se conoce en la técnica que es tratable de forma eficaz con antagonistas del receptor de glucocorticoides. Las afecciones que se conoce en la técnica que son tratables de forma eficaz con antagonistas del receptor de glucocorticoides incluyen la enfermedad de Cushing, síndrome de abstinencia, psicosis, demencia, trastornos por estrés y depresión psicótica mayor.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

20 La presente invención se refiere al sorprendente descubrimiento de que agentes que pueden inhibir las respuestas biológicas inducidas por glucocorticoides son eficaces en el tratamiento del delirio. En el tratamiento del delirio, la invención puede aliviar preferentemente los síntomas del delirio o conducir a una completa resolución del trastorno subyacente en sí mismo. En una realización, la invención usa agentes que actúan como antagonistas de GR, bloqueando la interacción de cortisol con GR, para tratar o mejorar el delirio o síntomas asociados con el delirio.

25 El cortisol actúa mediante su unión con un receptor de glucocorticoides intracelular (GR). En seres humanos, los receptores de glucocorticoides están presentes en dos formas: un GR-alfa de unión a ligando de 777 aminoácidos y una isoforma GR-beta que difiere en solamente los últimos quince aminoácidos. Los dos tipos de GR tienen alta afinidad por sus ligandos específicos y se considera que funcionan a través de las mismas rutas de transducción.

30 Los efectos biológicos de cortisol, incluyendo la patología o las disfunciones causadas por hipercortisolemia pueden modularse y controlarse a un nivel de GR usando antagonistas de receptores. Varias clases diferentes de agentes son capaces de actuar como antagonistas de GR, es decir, bloquear los efectos fisiológicos de la unión de agonista de GR (el agonista natural es cortisol). Estos antagonistas se incluyen composiciones, que, mediante unión a GR, bloquean la capacidad de un agonista para unirse de forma eficaz a y/o activar el GR. Una familia de antagonistas de GR conocidos, mifepristona y compuestos relacionados, son eficaces y potentes agentes antiglucocorticoides en seres humanos (Bertagna, J.Clin. Endocrinol. Metab. 59:25, 1984). La mifepristona se une al GR con alta afinidad, con una K de disociación $< 10^{-9}$ Molar (Cadepond, Annu. Rev. Med. 48:129, 1997). De este modo, en una realización de la invención, la mifepristona y compuestos relacionados se usan para tratar el delirio.

35 El delirio típicamente se manifiesta con una diversidad de síntomas, que incluyen deterioro de la memoria, desorientación, trastornos de la percepción, trastornos en el ciclo de sueño-vigilia y comportamiento psicomotor alterado. De este modo, puede usarse una diversidad de medios de diagnóstico del delirio y de evaluación del éxito del tratamiento, es decir, el éxito y alcance hasta el que los síntomas del delirio se reducen por la invención y se exponen unos pocos medios ejemplares en este documento. Estos medios pueden incluir evaluaciones psicológicas subjetivas clásicas y exámenes neuropsiquiátricos como se describe posteriormente.

40 Puesto que la invención incluye el uso de cualquier medio para inhibir los efectos biológicos de un GR unido a agonista, también se exponen compuestos y composiciones ilustrativas que pueden usarse para tratar el delirio. También se describen procedimientos rutinarios que pueden usarse para identificar compuestos y composiciones adicionales capaces de bloquear la respuesta biológica causada por la interacción de agonista con GR para su uso en la práctica de la invención. Puesto que la invención proporciona administración de esos compuestos y composiciones como agentes farmacéuticos, se exponen posteriormente medios rutinarios para determinar los regímenes y formulaciones de fármaco antagonista de GR para practicar los métodos de la invención.

45 1. DIAGNÓSTICO DEL DELIRIO

50 El delirio se caracteriza por trastornos de la consciencia y cambios en la cognición que se desarrollan durante un periodo de tiempo relativamente corto. El trastorno de la consciencia se manifiesta con frecuencia mediante una claridad de conciencia del ambiente reducida. El paciente presenta una capacidad reducida a centrar, mantener o cambiar la atención (Criterio de diagnóstico de DSM-IV-TR A). Acompañando a la alteración de la consciencia, los pacientes con delirio presentan una alteración en la cognición (por ejemplo, deficiencia de memoria, desorientación, dificultades del lenguaje) o trastornos de la percepción, (por ejemplo, interpretaciones erróneas, ilusiones o alucinaciones) (Criterio B). Para considerarse delirio, estos trastornos en la consciencia, cognición o percepción deberían desarrollarse durante un periodo de tiempo corto y tender a fluctuar a lo largo del día (Criterio

C).

Los antagonistas de receptores de glucocorticoides de la presente invención son eficaces en el tratamiento del delirio que surge de cualquiera de varias etiologías posibles. El delirio puede surgir a partir de varias afecciones médicas generales, incluyendo trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo traumatismo, apoplejía, encefalopatías), trastornos metabólicos (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática, desequilibrios de fluidos o electrolitos), trastornos cardiopulmonares (por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, choque) y enfermedades o efectos sistémicos (por ejemplo, infecciones, privación sensorial y estados postoperatorios). Los antagonistas del receptor de glucocorticoides también son eficaces para tratar el delirio inducido por sustancias (por ejemplo, delirio inducido por intoxicación de sustancias o abstinencia, efectos secundarios de medicación y exposición a toxinas). El delirio puede surgir de múltiples etiologías simultáneas (por ejemplo una combinación de una afección médica general y una intoxicación de sustancias) y dicho delirio, así como delirio de origen desconocido o no clasificado, pueden tratarse con los antagonistas del receptor de glucocorticoides de la presente invención.

Un diagnóstico de delirio es distinto de un diagnóstico de demencia o psicosis. Aunque un deterioro de la memoria es común tanto en delirio como en demencia, un paciente con demencia solamente está alerta y habitualmente no presenta el trastorno de la consciencia que es característico del delirio. Los pacientes con demencia típicamente carecen de la irregularidad de los síntomas durante un periodo de 24 horas que caracteriza el delirio. Del mismo modo, aunque los delirios, alucinaciones y agitación pueden ser una característica tanto del delirio como de la psicosis, los pacientes con psicosis padecen un trastorno básico en el contenido del pensamiento. Por el contrario, los pacientes con delirio principalmente padecen trastornos en la percepción y orientación, más que en el contenido del pensamiento interno. Los síntomas psicóticos, si están presentes, tienden a ser fragmentados en lugar de sistemáticos. El delirio también se distingue de la demencia, psicosis, trastornos por estrés y trastornos anímicos por la irregularidad característica de los síntomas, por las anomalías de EEG identificativas descritas en este documento y por la presencia de un factor precipitante tal como una afección médica general o intoxicación de sustancias.

El delirio puede diagnosticarse y evaluarse con uno cualquiera de varios instrumentos de ensayo normalizado objetivos conocidos en la técnica, aunque los expertos clínicos pueden diagnosticar fácilmente el delirio a través de interacciones clínicas no estructuradas. Los instrumentos de ensayo normalizados están contruidos por investigadores clínicos con experiencia basándose en criterios de diagnóstico DSM y típicamente están validados a través de estudios estadísticos y comparaciones de diversas poblaciones de pacientes. Generalmente, los instrumentos normalizados evalúan síntomas manifiestos psicológicos o fisiológicos así como procesos de pensamiento internos. La presencia y gravedad del delirio puede determinarse mediante la evaluación de trastornos en el nivel de alerta, nivel de consciencia, función cognitiva (por ejemplo memoria, atención, orientación, trastornos en el pensamiento) y actividad psicomotriz. Los instrumentos de ensayo normalizado para el diagnóstico del delirio habitualmente se administran por un facultativo sanitario profesional y pueden comprender un examen interactivo así como observación del comportamiento del paciente.

Los instrumentos de ensayo normalizado para la evaluación del delirio incluyen la escala de evaluación del delirio (para una revisión véase Trzepacz, *Psychosomatics* 40:193-204 (1999)), la escala de valoración del delirio de memoria (Breitbart *et al.*, *J Pain Symptom Manage* n 13:1287-137 (1997)), la escala de gravedad del delirio (Bettin *et al.*, *Am J Geriatr Psychiatry* 6:296-307 (1998)), y la entrevista de síntomas de delirio (Albert *et al.*, *J Geriatr Psychiatry Neurol* 5:14-21 (1992)). Las puntuaciones de corte que producen la división estadísticamente más válida de pacientes en poblaciones con delirio y sin delirio se calculan basándose en una capacidad predictiva positiva y negativa óptima y se han establecido e indicado para cada ensayo (por ejemplo, una puntuación de 13 o más en la escala de valoración del delirio de memoria o una escala de 10 o más en la escala de valoración del delirio) y pueden usarse para seleccionar pacientes para terapia.

El delirio también puede diagnosticarse y evaluarse mediante el uso de electroencefalografía (EEG) (para revisión véase Jacobson & Jerrier, *Semin Clin Neuropsychiatry*, 5:86-92 (2000)). Los electroencefalogramas de pacientes con delirio están marcados por una ralentización característica o detención del ritmo dominante posterior, actividad de onda lenta teta o delta generalizada, por organización escasa del ritmo de fondo y pérdida de reactividad del EEG a apertura y cierre del ojo. Los pacientes con delirio también pueden diagnosticarse mediante EEG cuantitativa (QEEG), en la que presentan una potencia de ondas lentas (teta y delta) absoluta y relativa aumentada, una relación reducida de energía de banda rápida a lenta, frecuencia media reducida y frecuencia máxima occipital reducida. En consecuencia, pueden usarse EEG o QEEG para seleccionar pacientes para el tratamiento con antagonistas del receptor de glucocorticoides o para controlar la eficacia de la terapia antagonista del receptor de glucocorticoides.

2. PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO GENERALES

Cuando se practica la invención, pueden usarse varios ensayos de laboratorio generales para ayudar en el diagnóstico, progreso y pronóstico del paciente con delirio, incluyendo el control de parámetros tales como cortisol en sangre, metabolismo de fármaco, estructura y función cerebrales y similares. Estos procedimientos pueden ser útiles porque todos los pacientes metabolizan y reaccionan a los fármacos de forma única. Además, tal control

puede ser importante porque cada antagonista de GR tiene diferente farmacocinética. Diferentes pacientes y enfermedades pueden requerir diferentes regímenes y formulaciones de dosificación. Dichos procedimientos y medios para determinar los regímenes y formulaciones de dosificación se describen bien en la bibliografía científica y de patentes. Se exponen a continuación unos pocos ejemplos ilustrativos.

5 a. Determinación de los Niveles de Cortisol en Sangre

Se han asociado diversos niveles de cortisol en sangre con el delirio, aunque la invención se practica sobre pacientes con niveles de cortisol en sangre aparentemente normales. De este modo, el control de cortisol en sangre y la determinación de los niveles basales de cortisol son ensayos de laboratorio útiles para ayudar en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de un paciente con delirio. Existe una amplia diversidad de ensayos de laboratorio que pueden usarse para determinar si un individuo es normal, hipo o hipercortisolémico. Los pacientes con delirio típicamente tienen niveles normales de cortisol que son con frecuencia menores de 25 µg/dl por la mañana y frecuentemente aproximadamente 15 µg/dl o menos por la tarde, aunque los valores con frecuencia se encuentran en el extremo superior del intervalo normal, que normalmente se considera que es 5-15 µg/dl por la tarde.

Los inmunoensayos tales como radioinmunoensayos se usan habitualmente porque son precisos, fáciles de realizar y relativamente baratos. Debido a que los niveles de cortisol en circulación son un indicador de la función adrenocortical, una diversidad de ensayos de estimulación y supresión, tales como estimulación de ACTH, reserva de ACTH o supresión de dexametasona (véase, por ejemplo, Greenwald, *Am. J. Psychiatry* 143:442-446, 1986), también pueden proporcionar información de diagnóstico, de pronóstico o de otro tipo para usarse junto con los métodos de la invención.

Un ensayo de este tipo disponible en forma de kit es el radioinmunoensayo disponible como "Kit de Cortisol de Doble Anticuerpo" (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA), (*Acta Psychiatr. Scand.* 70:239-247, 1984). Este ensayo es un radioinmunoensayo competitivo en el que el cortisol marcado con ¹²⁵I compite con cortisol de una muestra clínica para los sitios de anticuerpo. En este ensayo, debido a la especificidad del anticuerpo y la falta de cualquier efecto proteico significativo, las muestras de suero y plasma no requieren pre-extracción ni pre-dilución. Este ensayo se describe en más detalle en el Ejemplo 2, posteriormente.

b. Determinación de Niveles de Mifepristona en sangre/orina

Debido a que el metabolismo, velocidad de aclaramiento, los niveles de toxicidad, etc. de un paciente difieren con variaciones en las enfermedades primarias y secundarias subyacentes, la historia farmacológica, la edad, la condición médica general y similares, puede ser necesario medir los niveles en sangre y orina de antagonistas de GR. Los medios para dicho control se describen bien en la bibliografía científica y de patentes. Como en una realización de la invención la mifepristona se administra para tratar el delirio, un ejemplo ilustrativo de la determinación de niveles de mifepristona en sangre y orina se expone en el ejemplo posterior.

c. Otros Procedimientos de Laboratorio

Debido a que la presentación del delirio puede ser compleja, pueden usarse varios ensayos de laboratorio adicionales de forma conjunta en la invención para ayudar al diagnóstico, eficacia de tratamiento, pronóstico, toxicidad y similares. Por ejemplo, puesto que la hipercortisolemia aumentada también se ha asociado con el delirio, la evaluación de diagnóstico y tratamiento puede aumentarse mediante el control y medición de las variables sensibles a glucocorticoides, incluyendo pero limitado a azúcar en sangre en ayunas, azúcar en sangre después de la administración de glucosa oral, concentración en plasma de hormona estimuladora del tiroides (TSH), globulina de unión a corticosteroides, hormona luteinizante (LH), globulina de unión a estradiol-testosterona y/o testosterona libre y total.

Los ensayos de laboratorio que controlan y miden la generación de metabolitos de antagonistas de GR, la concentración en plasma y las velocidades de aclaramiento, incluyendo concentración en orina de antagonista y metabolitos, también pueden ser útiles en la práctica la invención. Por ejemplo, la mifepristona tiene dos metabolitos hidrófilos, N-monometilado y N-dimetilado. Las concentraciones en plasma y orina de estos metabolitos (además de RU486) pueden determinarse usando, por ejemplo, cromatografía en capa fina, como se describe en *Kawai Pharmacol and Experimental Therapeutics* 241:401-406, 1987.

3. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES PARA TRATAR EL DELIRIO

La invención proporciona para el tratamiento del delirio la utilización de una composición o compuesto que puede bloquear una respuesta biológica asociada con la unión de cortisol o un análogo de cortisol a un GR. Los antagonistas de la actividad de GR utilizados en la invención se describen bien en la bibliografía científica y de patentes. Se exponen unos pocos ejemplos ilustrativos a continuación.

a. Anti-Glucocorticoides Esteroides como Antagonistas de GR

Los antagonistas de glucocorticoides esteroideos se administran para el tratamiento de delirio en diversas realizaciones de la invención. Los antiglucocorticoides esteroideos pueden obtenerse por la modificación de la estructura básica de los agonistas de glucocorticoides, es decir, formas variadas de la cadena principal de

esteroides. La estructura de cortisol puede modificarse de diversas maneras. Las dos clases más habitualmente conocidas de modificaciones estructurales de la cadena principal de esteroide de cortisol para crear antagonistas de glucocorticoides incluyen modificaciones del grupo 11-beta hidroxil y modificación de la cadena lateral 17-beta (véase, por ejemplo, Lefebvre, *J. Steroid Biochem.* 33:557-563, 1989).

5 i) Retirada o Sustitución del Grupo 11-beta Hidroxil

Los agonistas de glucocorticoides con cadenas principales esteroideas modificadas comprenden la retirada o sustitución del grupo 11-beta hidroxil se administran en una realización de la invención. Esta clase incluye antiglucocorticoides naturales, incluyendo derivados de cortisona, progesterona y testosterona y composiciones sintéticas, tales como mifepristona (Lefebvre, *et al.* mencionado anteriormente). Las realizaciones preferidas de la invención incluyen todos los derivados de cadena principal 11-beta-ario esteroide debido a que estos compuestos están desprovistos de actividad de unión a receptor de progesterona (PR) (Agarwal, *FEBS* 217:221-226, 1987). Otra realización preferida comprende un derivado de cadena principal de 11-beta fenil-aminodimetil esteroide, es decir, mifepristona, que es un agente eficaz anti-glucocorticoides y anti-progesterona. Estas composiciones actúan como antagonistas del receptor de esteroides de unión reversible. Por ejemplo, cuando se unen a un 11-beta fenil-aminodimetil esteroide, el receptor de esteroides se mantiene en una conformación que no puede unirse a su ligando natural, tal como cortisol en el caso de GR (Cadepond, 1997, mencionado anteriormente).

Los 11-beta fenil-aminodimetil esteroideos sintéticos incluyen mifepristona, también conocida como RU486 o 17-beta-hidrox-11-beta-(4-dimetil-aminofenil)-17-alfa-(1-propinil) estra-4,9-dien-3-ona). Se ha demostrado que la mifepristona es un antagonista poderoso de los receptores de progesterona y glucocorticoides (GR). Otros 11-beta fenil-aminodimetil esteroideos que se ha demostrado que tienen efectos antagonistas de GR incluyen RU009 (RU39.009), 11-beta-(4-dimetil-aminoetoxifenil)-17-alfa-(propinil-17 beta-hidroxil-4,9-estradien-3-ona) (véase Bocquel, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 45:205-215, 1993). Otro antagonista de GR relacionado con RU486 es RU044 (RU43.044) 17-beta-hidrox-17-alfa-19-(4-metil-fenil)-androsta-4,9 (11)- dien-3-ona) (Bocquel, 1993, mencionado anteriormente). Véase también Teutsch, *Steroids* 38:651-665, 1981; Patentes de Estados Unidos N° 4.386.085 y 4.912.097.

Una realización incluye composiciones que contienen la estructura de esteroides de glucocorticoide básica que son anti-glucocorticoides irreversibles. Tales compuestos incluyen derivados de alfa-ceto-metanosulfonato de cortisol, incluyendo cortisol-21-mesilato (4-pregnen-11-beta, 17-alfa, 21-triol-3, 20-diona-21-metano-sulfonato y dexametasona-21-mesilato (16-metil-9-alfa-fluoro-1,4-pregnadien-11 beta, 17-alfa, 21-triol-3,20-dion-21-metano-sulfonato). Véase Simons, *J. Steroid Biochem* 24: 25-32 1986; Mercier, *J. Steroid Biochem* 25:11-20, 1986; Patente de Estados Unidos N° 4.296.206.

30 ii) Modificación del Grupo de Cadena Lateral 17-beta

Los antiglucocorticoides esteroideos que pueden obtenerse por diversas modificaciones estructurales de la cadena lateral 17-beta también se usan en los métodos de la invención. Esta clase incluye antiglucocorticoides sintéticos tales como dexametasona-oxetanona, diversos derivados de 17, 21-acetonida y derivados de 17-beta-carboxamida de dexametasona (Lefebvre, 1989, mencionado anteriormente; Rousseau, *Nature* 279:158-160, 1979).

35 iii) Otras Modificaciones de Cadena Principal Esteroideas

Los antagonistas de GR usados en las diversas realizaciones de la invención incluyen cualquier modificación de cadena principal esteroidea que logra una respuesta biológica resultante de una interacción con agonista de GR. Los antagonistas de la cadena principal de esteroides pueden ser cualquier variación natural o sintética de cortisol, tal como esteroides adrenales que carecen del grupo metilo C-19, tal como 19-nordesoxicorticosterona y 19-norprogesterona (Wynne, *Endocrinology* 107:1278-1280, 1980).

En general, el sustituyente de cadena lateral 11-beta, y particularmente el tamaño de ese sustituyente, puede desempeñar un papel principal en la determinación del alcance de la actividad de un antiglucocorticoide del esteroide. Las sustituciones en el anillo A de la cadena principal de esteroide también pueden ser importantes. Las cadenas laterales de 17-hidroxipropenilo generalmente disminuyen la actividad de antiglucocorticoides en comparación con compuestos que contienen cadena lateral de 17-propinilo.

Los antagonistas del receptor de glucocorticoides adicionales conocidos en la técnica y adecuados para la práctica de la invención incluyen 21-hidroxil-6,19-oxidoprogestero (véase Vicent, *Mol. Pharm.* 52:749-753 (1997)), Org31710 (véase Mizutani, *J Steroid Biochem Mol Biol* 42 (7): 695-704 (1992)), Org34517, RU43044, RU40555 (véase Kim, *J Steroid Biochem Mol Biol.* 67 (3): 213-22 (1998)), RU28362 y ZK98299.

50 b. Anti-Glucocorticoides no Esteroideos como Antagonistas.

Los antagonistas de glucocorticoides no esteroideos se usan también en la invención para tratar el delirio. Estos incluyen miméticos sintéticos y análogos de proteínas, incluyendo entidades moleculares parcialmente peptídicas, pseudopeptídicas y no peptídicas. Por ejemplo, los peptidomiméticos oligoméricos útiles en la invención incluyen peptidosulfonamidas (alfa-beta-insaturadas), derivados de glicina N-sustituida, oligocarbamatos,

peptidomiméticos de oligo urea, hidrazinopéptidos, oligosulfonas y similares (véase, por ejemplo, Amour, *Int. J. Pept. Protein Res* 43:297-304, 1994; de Bont, *Bioorganic & Medicinal Chem.* 4:667-672, 1996). La creación y exploración simultánea de grandes bibliotecas de moléculas sintéticas puede llevarse a cabo usando técnicas bien conocidas en la química combinatoria, por ejemplo, véase van Breemen, *Anal Chem* 69:2159-2164, 1997; y Lam, *Anticancer Drugs Des* 12:145-167, 1997. El diseño de peptidomiméticos específicos para GR puede diseñarse usando programas informáticos junto con enfoques de exploración por química combinatoria (biblioteca combinatoria) (Murray, *J. of Computer Aided Molec. Design* 9:381-395, 1995; Bohm, *J. de Computer-Aided Molec. Design* 10:265-272, 1996). Tal "diseño de fármacos racional" puede ayudar a desarrollar isómeros y conformeros de péptidos incluyendo cicloisómeros, retro-inverso isómeros, retro isómeros y similares (como se analiza en Chorev, *TibTech* 13:438-445, 1995).

c. Identificar Antagonistas del Receptor de Glucocorticoides Específicos

Pueden determinarse antagonistas de GR útiles adicionales por el experto en la materia. Puede usarse una diversidad de tales métodos bien conocidos rutinarios y se describen en la bibliografía científica y de patentes. Estos incluyen ensayos *in vitro* e *in vivo* para la identificación de antagonistas de GR adicionales. Se describen a continuación unos pocos ejemplos ilustrativos.

Un ensayo que puede usarse para identificar a un antagonista de GR de la invención mide el efecto de un antagonista de GR potencial sobre la actividad de tirosina amino-transferasa de acuerdo con el método de Granner, *Meth. Enzymol.* 15:633, 1970. Este análisis se basa en la medición de la actividad de la enzima de hígado tirosina amino-transferasa (TAT) en cultivos de células de hepatoma de rata (RHC). TAT cataliza la primera etapa en el metabolismo de la tirosina y está inducida por glucocorticoides (cortisol) tanto en células de hígado como de hepatoma. Esta actividad se mide fácilmente en extractos celulares. TAT convierte el grupo amino de tirosina a ácido 2-oxoglutarico. También se forma P-hidroxifenilpiruvato. Puede convertirse a la forma más estable p-hidroxibenzaldehído en una solución alcalina y cuantificarse mediante absorbancia a 331 nm. El antagonista de GR potencial se co-administra con cortisol al hígado completo, *in vivo* o *ex vivo*, o a células o extractos celulares de hepatoma. Un compuesto se identifica como un antagonista de GR cuando su administración disminuye la cantidad de actividad TAT inducida en comparación con un control (es decir, solamente se añade cortisol o agonista de GR) (véase también Shirwany, *Biochem. Biophys. Acta* 886:162-168, 1986).

Son adicionalmente ilustrativos de los muchos ensayos que pueden usarse para identificar composiciones utilizadas en los métodos de la invención, además del ensayo TAT, los ensayos basados en actividades de glucocorticoides *in vivo*. Por ejemplo, pueden usarse ensayos que evalúan la capacidad de un antagonista de GR potencial para inhibir la captación de ³H-timidina en el ADN de células que se estimulan por glucocorticoides. Como alternativa, el antagonista potencial de GR puede competir con ³H-dexametasona por la unión a un GR de cultivo tisular de hepatoma (véase, por ejemplo, Choi, *et al.*, *Steroids* 57:313-318, 1992). Como otro ejemplo, puede usarse la capacidad de un antagonista de GR potencial para bloquear la unión nuclear del complejo ³H-dexametasona-GR (Alexandrova *et al.*, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 41:723-725, 1992). Para identificar adicionalmente los antagonistas de GR potenciales, también pueden usarse ensayos cinéticos capaces de diferenciar entre agonistas y antagonistas de glucocorticoides por medio de cinética de unión a receptor (como se describe en Jones, *Biochem J.* 204:721-729, 1982).

En otro ejemplo ilustrativo, el ensayo descrito por Daune, *Molec. Pharm.* 13:948-955, 1977; y en la Patente de Estados Unidos N° 4.386.085, puede usarse para identificar actividad anti-glucocorticoide. Brevemente, los timocitos de ratas adrenalectomizadas se incuban en medio nutritivo que contiene dexametasona con el compuesto de ensayo (el antagonista de OR potencial) a concentraciones diversas. Se añade ³H-uridina al cultivo celular, que se incuba adicionalmente y se mide el alcance de la incorporación de radio-marcador en polinucleótidos. Los agonistas de glucocorticoides disminuyen la cantidad de ³H-uridina incorporada. De este modo, un antagonista de GR se opondrá a este efecto.

Para compuestos adicionales que pueden utilizarse en los métodos de la invención y métodos para identificar y preparar dichos compuestos, véanse las Patentes de Estados Unidos N°: 4.296.206 (véase anteriormente); 4.386.085 (véase anteriormente); 4.447.424; 4.477.445; 4.519.946; 4.540.686; 4.547.493; 4.634.695; 4.634.696; 4.753.932; 4.774.236; 4.808.710; 4.814.327; 4.829.060; 4.861.763; 4.912.097; 4.921.638; 4.943.566; 4.954.490; 4.978.657; 5.006.518; 5.043.332; 5.064.822; 5.073.548; 5.089.488; 5.089.635; 5.093.507; 5.095.010; 5.095.129; 5.132.299; 5.166.146; 5.166.199; 5.173.405; 5.276.023; 5.380.839; 5.348.729; 5.426.102; 5.439.913 y 5.616.458 y el documento WO 96/19458, que describe compuestos no esteroideos que son moduladores altamente selectivos de alta afinidad (antagonistas) para los receptores de esteroides, tales como quinolinas 6-sustituidas-1, 2-dihidro N-1 protegidas.

La especificidad del antagonista para el GR en relación con el MR puede medirse usando una diversidad de ensayos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden identificarse antagonistas específicos mediante la medición de la capacidad del antagonista para unirse al GR en comparación con el MR (véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 5.606.021; 5.696.127; 5.215.916; 5.071.773). Un análisis tal puede realizarse usando ensayo de unión directa o mediante la evaluación de unión competitiva para el GR o MR purificados en presencia de un antagonista conocido. En un ensayo ejemplar, se usan células que están expresando

de forma estable el receptor de glucocorticoides o el receptor de mineralocorticoides (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 5.606.021) a altos niveles como una fuente de receptor purificado. La afinidad del antagonista por el receptor se mide después directamente. Los antagonistas que muestran al menos una afinidad 100 veces mayor, con frecuencia 1000 veces, por el GR en relación con el MR se seleccionan después para su uso en la invención.

Un antagonista específico de GR también puede definirse como un compuesto que tiene la capacidad de inhibir actividades mediadas por GR, pero no actividades mediadas por MR. Un método de identificar dicho antagonista específico de GR es evaluar la capacidad de un antagonista para evitar la activación de construcciones indicadoras usando ensayos de transfección (véase, por ejemplo, Bocquel *et al.*, J. Steroid Biochem Molec. Biol. 45:205-215, 1993, patentes de Estados Unidos N° 5.606.021, 5.929.058). En un ensayo de transfección ejemplar, un plásmido de expresión que codifica el receptor y un plásmido indicador que contiene un gen indicador unido a elementos reguladores específicos de receptor se co-transfectan en células hospedadoras negativas para el receptor adecuadas. Las células hospedadoras transfectadas se cultivan después en presencia y ausencia de una hormona, tal como cortisol o un análogo del mismo, capaz de activar el elemento promotor/potenciador sensible a hormona del plásmido indicador. A continuación las células hospedadoras transfectadas y cultivadas se controlan con respecto a inducción (es decir, la presencia) del producto de la secuencia génica indicadora. Finalmente, la expresión y/o capacidad de unión a esteroides de la proteína receptora de hormonas (codificada por la secuencia de ADN del receptor en el plásmido de expresión y producida en las células hospedadoras transfectadas y cultivadas), se mide mediante la determinación de la actividad del gen indicador en presencia y ausencia de un antagonista. La actividad antagonista de un compuesto puede determinarse en comparación con antagonistas conocidos de los receptores de GR y MR (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos 5.696.127). La eficacia se indica después como la respuesta porcentual máxima observada para cada compuesto en relación con un compuesto antagonista de referencia. Un antagonista específico de GR se considera que muestra al menos una actividad al menos 100 veces, con frecuencia 1000 veces o mayor, para GR en relación con MR.

4. TRATAMIENTO DEL DELIRIO USANDO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES

Se formulan antiglucocorticoides, tal como mifepristona como compuestos farmacéuticos para usarse en la invención para tratar el delirio. Cualquier composición o compuesto que puede bloquear una respuesta biológica asociada con la unión de cortisol o un análogo de cortisol a un GR puede usarse como un compuesto farmacéutico en la invención. Se describen bien medios rutinarios para determinar regímenes y formulaciones de fármaco antagonista de GR para practicar la invención en la bibliografía de patentes y científica y se exponen posteriormente algunos ejemplos ilustrativos a continuación.

a. Antagonistas del Receptor de Glucocorticoides como Composiciones Farmacéuticas

Los antagonistas de GR usados en la invención pueden administrarse por cualquier medio conocido en la técnica, por ejemplo, por vía parenteral, vía tópica, vía oral o por administración local, tal como mediante aerosol o por vía transdérmica. La invención proporciona tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. Los antagonistas de GR como formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en una diversidad de formas de dosificación unitarias dependiendo de la afección o enfermedad y el grado de delirio, la condición médica general de cada paciente, el método de administración preferido resultante y similares. Los detalles sobre las técnicas para la formulación y administración se describen bien en la bibliografía científica y de patentes, véase, por ejemplo, la última edición de Remington Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington").

Pueden prepararse formulaciones farmacéuticas antagonistas de GR de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales fármacos pueden contener agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes. Cualquier formulación de antagonista de GR puede mezclarse con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación.

Las formulaciones farmacéuticas para administración oral pueden formularse usando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica en dosificaciones apropiadas y adecuadas. Dichos vehículos permiten a las formulaciones farmacéuticas formularse en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, píldoras, polvo, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas, geles, jarabes, pastas, suspensiones, etc., adecuadas para la ingestión por el paciente. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse a través de la combinación de compuestos antagonistas de GR con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir compuestos adicionales adecuados, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Son excipientes sólidos adecuados cargas de carbohidratos o proteínas que incluyen, sin limitación azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa tal como metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica; y gomas incluyendo arábica y de tragacanto; así como proteínas tales como gelatina y colágeno. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes o solubilizantes, tales como polivinil pirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato sódico.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados tales como soluciones de azúcar concentradas, que pueden también contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol

5 y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para la identificación del producto o para caracterizar la cantidad de compuesto activo (es decir, dosificación). Las preparaciones farmacéuticas de la invención también pueden usarse por vía oral usando, por ejemplo, cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un recubrimiento tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener antagonista de GR mezclado con una carga o aglutinantes tales como lactosa o almidones, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos antagonistas de GR pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido con o sin estabilizantes.

10 Las suspensiones acuosas de la invención contienen un antagonista de GR en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como una carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga y agentes de dispersión o humectantes tales como fosfatida de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilen oxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, polioxietilen sorbitol mono-oleato) o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, polioxietilen sorbitan mono-oleato). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones pueden ajustarse con respecto a osmolaridad.

25 Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión de un antagonista de GR en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida; o una mezcla de éstos. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral sabrosa, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Como ejemplo de un vehículo oleoso inyectable, véase Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997. Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descrito anteriormente, o una mezcla de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tal como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural, tal como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como sorbitan mono-oleato y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como polioxietilen sorbitan mono-oleato. La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y agentes saporíferos, como en la formulación de jarabes y elixires. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante o un agente colorante.

40 Pueden formularse polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua a partir de un antagonista de GR en mezcla con un agente de dispersión, de suspensión y/o humectante y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

45 Los antagonistas de GR de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas formulaciones pueden prepararse mediante la mezcla del fármaco con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a las temperaturas rectales y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

50 Los antagonistas de GR de la presente invención también pueden administrarse por vías intranasal, intraocular, intravaginal e intrarrectal incluyendo formulaciones de supositorios, insuflación, polvos y aerosol (para ejemplos de inhalantes de esteroides, véase Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35:1187-1193, 1995; Tjwa, Ann Allergy Asthma Immunol. 75:107-111, 1995).

Los antagonistas de GR de la invención pueden suministrarse por vía transdérmica, por una vía tópica, formulados como barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, gelatinas, pinturas, polvos y aerosoles.

55 Los antagonistas de GR de la invención también pueden suministrarse como microesferas para liberación lenta en el cuerpo. Por ejemplo, pueden administrarse microesferas mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármaco (por ejemplo, mifepristona), que liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995); como formulaciones biodegradables e inyectables en gel (véase, por ejemplo, Gao Pharm. Res 12:857-863, 1995); o, como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). Las vías tanto transdérmica como intradérmica permiten

60

un suministro constante durante semanas o meses.

Las formulaciones farmacéuticas de antagonistas de GR de la invención pueden proporcionarse como una sal y pueden formarse con muchos ácidos, incluyendo sin limitación clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos o protónicos distintos que son las formas básicas libres correspondientes. En otros casos, la preparación preferida puede ser un polvo liofilizado en histidina 1 mM-50 mM, sacarosa al 0,1%-2%, manitol 2%-7% a un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, que se combina con un tampón antes de su uso.

En otra realización, las formulaciones de antagonista de GR de la invención son útiles para administración parenteral, tal como administración intravenosa (IV) o administración en una cavidad corporal o lumen de un órgano. Las formulaciones para la administración habitualmente comprenderán una solución del antagonista de GR (por ejemplo, mifepristona) disuelto en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua y la solución de Ringer, un cloruro sódico isotónico. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse de forma similar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables. Estas soluciones son estériles y generalmente sin materia no deseable. Estas formulaciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias adyuvantes farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximar las condiciones fisiológicas tal como agentes de ajuste de pH y tamponantes, agentes de ajuste de la toxicidad, por ejemplo, acetato sódico, cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro cálcico, lactato sódico y similares. La concentración del antagonista de GR en estas formulaciones puede variar ampliamente y se seleccionará principalmente basándose en los volúmenes de fluido, viscosidades, peso corporal, y similares, de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado y las necesidades del paciente. Para la administración IV, la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución de 1,3-butanediol.

En otra realización, las formulaciones de antagonista de GR de la invención pueden suministrarse mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o que se endocitan, es decir, mediante el empleo de ligandos unidos a liposoma o unidos directamente al oligonucleótido, que se une a los receptores de proteínas de membrana de superficie de la célula dando como resultado endocitosis. Mediante el uso de liposomas, particularmente cuando la superficie del liposoma porta ligandos específicos para células diana, o se dirigen de otro modo preferentemente a un órgano específico, se puede centrar el suministro del antagonista de GR en las células diana *in vivo*. (Véase, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989).

b. Determinar los Regímenes de Dosificación para Antagonistas del Receptor de Glucocorticoides

La invención trata el delirio, es decir, reduce la incidencia y gravedad de trastornos cognitivos, de percepción o de conciencia. La cantidad de antagonistas de GR adecuada para conseguir esto se define como una "dosis terapéuticamente eficaz". El programa y cantidades de dosificación eficaces para este uso, es decir, el "régimen de dosificación", dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la etapa de la enfermedad o afección, la gravedad de la enfermedad o afección, el estado general de salud del paciente, el estado físico del paciente, la edad y similares. Para calcular el régimen de dosificación para un paciente, el modo de administración también se toma en consideración.

El régimen de dosificación también toma en consideración parámetros farmacocinéticos bien conocidos en la técnica, es decir, la velocidad de absorción, biodisponibilidad, metabolismo, aclaramiento de los antagonistas de GR y similares (véase, por ejemplo, Hidalgo-Aragones (1996) J. Steroid Biochem Mol. Biol. 58:611-617; Groning (1996) Pharmazie 51:337-341; Fotherby (1996) Contraception 54:59-69; Johnson (1995) J. Pharm. Sci. 84:1144-1146; Rohatagi (1995) Pharmazie 50:610-613; Brophy (1983) Eur. J. Clin Pharmacol. 24:103-108; el último Remington, mencionado anteriormente). Por ejemplo, en un estudio, menos del 0,5% de la dosis diaria de mifepristona se excretó en la orina; el fármaco se unió ampliamente a la albúmina circulante (véase Kawai (1989) mencionado anteriormente). El estado de la técnica permite al especialista clínico determinar el régimen de dosificación para cada paciente individual, antagonista de GR y enfermedad o afección tratadas. Como ejemplo ilustrativo, las directrices proporcionadas posteriormente para mifepristona pueden usarse como guía para determinar el régimen de dosificación, es decir, programa de dosis y niveles de dosificación, de cualquier antagonista de GR administrado cuando se practican los métodos de la invención.

Pueden administrarse administraciones únicas o múltiples de formulaciones de antagonistas de GR dependiendo de la dosificación y frecuencia según se requiera y tolere por el paciente. Las formulaciones deberían proporcionar una cantidad suficiente de agente activo, es decir, mifepristona, para tratar de forma eficaz el delirio. De este modo, una formulación farmacéutica típica para administración oral de mifepristona está en una cantidad diaria de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal por día. En una realización

- alternativa, las dosificaciones son de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg por kg de peso corporal por paciente por día. Pueden usarse dosificaciones menores, particularmente cuando el fármaco se administra a un sitio anatómicamente aislado, tal como el espacio del fluido cerebro espinal (CSF), a diferencia de la administración por vía oral, en el torrente sanguíneo, en una cavidad corporal o en el lumen de un órgano. Pueden usarse dosificaciones sustancialmente más altas en administración tópica. Los métodos actuales para preparar formulaciones de antagonista de GR administrables por vía parenteral se conocerán o resultarán evidentes para los expertos en la materia y se describen en más detalle en publicaciones tales como Remington, mencionado anteriormente. Véase también Nieman, en "Receptor Mediated Antisteroid Action", Agarwal, *et al.*, eds., De Gruyter, Nueva York (1987).
- La duración de la administración sería de 5 a 14 días. Después de que se haya formulado un compuesto farmacéutico que comprende un antagonista de GR de la invención en un vehículo aceptable, éste puede situarse en un envase apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. Para la administración de antagonistas de GR, tal etiquetado incluiría, por ejemplo, instrucciones en relación a la cantidad, frecuencia y método de administración. En una realización, la descripción proporciona un kit para el tratamiento del delirio en un ser humano que incluye un antagonista de GR y material de instrucciones que enseñan las indicaciones, dosificación y programa de administración del antagonista de GR.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no limitar, la invención reivindicada.

Ejemplo 1: Tratamiento del delirio con mifepristona

- El siguiente ejemplo demuestra cómo practicar los métodos de la invención.

Selección de Paciente

Los individuos se diagnostican con delirio usando criterios subjetivos y objetivos, incluyendo criterios como se exponen en la DSM-IV-TR, como se ha descrito anteriormente. El paciente con delirio típicamente tiene niveles normales de cortisol para su edad.

- Régimen de Dosificación y Administración de Mifepristona

El antagonista del receptor de glucocorticoides (GR), mifepristona, se usa en este estudio. Se administra en dosificaciones de 600-1200 mg diarios durante una semana. Los pacientes se evalúan como se describe posteriormente. Las dosificaciones se ajustarán si es necesario y se realizarán evaluaciones adicionales periódicamente a lo largo del tratamiento.

- Los comprimidos de mifepristona están disponibles de Shanghai HuaLian Pharmaceuticals Co., Ltd., Shanghai, China.

Evaluación del Tratamiento de Delirio

- Para definir y evaluar la eficacia de mifepristona en la mejora de los síntomas de delirio, se administra una evaluación psiquiátrica formal y una batería de ensayos y evaluaciones neuropsicológicas a todos los pacientes. Se determinará el rendimiento de los pacientes en un instrumento de ensayo normalizado apropiado para la forma de delirio bajo estudio. Estos ensayos y evaluaciones diagnósticas tienen lugar en el punto inicial (entrada del paciente en el tratamiento) y periódicamente a lo largo del tratamiento.

Ejemplo 2: Medición de los Niveles de Cortisol

- Para medir los niveles de cortisol de los pacientes del Ejemplo 1, se toman medidas del ensayo de cortisol por las tardes y se usan como la medida de cortisol basal. Los niveles de cortisol se toman el día 0, a las dos semanas después de recibir la medicación (día 14) y en cada visita hasta seis meses y periódicamente a continuación.

- El "Kit de Cortisol de Doble Anticuerpo" (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) se usa para medir los niveles de cortisol en sangre. Este ensayo es un radioinmunoensayo competitivo en el que el cortisol marcado con ¹²⁵I compete con cortisol de una muestra clínica por los sitios de anticuerpo y se realiza esencialmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante usando reactivos proporcionados por el fabricante. Brevemente, se recoge sangre por punción venosa y se separa el suero de las células. Las muestras se almacenan de 2 a 8°C hasta siete días o hasta dos meses congelados a -20°C. Antes del ensayo, se permite que las muestras alcancen la temperatura ambiente (15-28°C) mediante rotación suave o inmersión. Se preparan dieciséis tubos por duplicado a 25 microlitros de suero por tubo. Las concentraciones de cortisol se calculan a partir de los tubos de calibración preparados. Los conteos netos equivalen a CPM media menos la CPM no específica media. Las concentraciones de cortisol para los desconocidos se estima mediante interpolación a partir de la curva de calibración (Dudley, *et al.* (1985) Clin. Chem. 31:1264-1271).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un antagonista del receptor de glucocorticoides específico para su uso en un método de mejora de los síntomas de delirio en un paciente que lo necesite, a condición de que el paciente no necesite de otro modo tratamiento con un antagonista de receptor de glucocorticoides y tenga un nivel de cortisol en sangre que sea menor de 25 µg/dl por la mañana y 15 µg/dl o menos por la tarde, uniéndose el antagonista de receptor de glucocorticoides específico al receptor de glucocorticoides Tipo II con una afinidad que es al menos 100 veces mayor que la afinidad para el receptor de glucocorticoides de Tipo I.
2. El antagonista del receptor de glucocorticoides específico de la reivindicación 1 para su uso en dicho método, comprendiendo el antagonista un esqueleto esteroideo con al menos un resto que contiene fenilo en la posición 11-beta del esqueleto esteroideo.
- 10 3. El antagonista del receptor de glucocorticoides específico de la reivindicación 2 para su uso en dicho método, siendo el resto que contiene fenilo en la posición 11-beta del esqueleto esteroideo un resto de dimetilaminofenilo.
4. El antagonista del receptor de glucocorticoides específico de la reivindicación 3 para su uso en dicho método, comprendiendo el antagonista mifepristona.
- 15 5. El antagonista del receptor de glucocorticoides específico de la reivindicación 4 para su uso en dicho método, seleccionándose el antagonista de RU009 y RU044.
6. El antagonista del receptor de glucocorticoides específico de la reivindicación 1 para su uso en dicho método, administrándose el antagonista en una cantidad diaria de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal por día.
- 20 7. El antagonista del receptor de glucocorticoides específico de la reivindicación 6 para su uso en dicho método, administrándose el antagonista en una cantidad diaria de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal por día.
8. El antagonista del receptor de glucocorticoides específico de la reivindicación 7 para su uso en dicho método, administrándose el antagonista en una cantidad diaria de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mg por kilogramo de peso corporal por día.
- 25 9. El antagonista del receptor de glucocorticoides específico de la reivindicación 1 para su uso en dicho método, administrándose el antagonista una vez por día.
10. El antagonista del receptor de glucocorticoides específico de la reivindicación 1 para su uso en dicho método, administrándose el antagonista por vía oral.
- 30 11. El antagonista del receptor de glucocorticoides específico de la reivindicación 1 para su uso en dicho método, administrándose el antagonista por una aplicación transdérmica, mediante una suspensión nebulizada o mediante una pulverización en aerosol.
- 35 12. Uso de un antagonista del receptor de glucocorticoides específico para la fabricación de un medicamento para la mejora de los síntomas del delirio en un paciente que lo necesite, a condición de que el paciente no necesite de otro modo tratamiento con un antagonista del receptor de glucocorticoides y tenga un nivel de cortisol en sangre que es menor de 25 µg/dl por la mañana y 15 µg/dl o menos por la tarde, en el que el antagonista del receptor de glucocorticoides específico se une al receptor de glucocorticoides de Tipo II con una afinidad que es al menos 100 veces mayor que la afinidad para el receptor de glucocorticoides de Tipo I.
- 40 13. El uso de la reivindicación 12, en el que el antagonista comprende un esqueleto esteroideo con al menos un resto que contiene fenilo en la posición 11-beta del esqueleto esteroideo.
14. El uso de la reivindicación 13, en el que el resto que contiene fenilo en la posición 11-beta del esqueleto esteroideo es un resto de dimetilaminofenilo.
15. El uso de la reivindicación 14, en el que el antagonista comprende mifepristona.
16. El uso de la reivindicación 12, en el que el antagonista se selecciona de RU009 y RU044.
- 45 17. El uso de la reivindicación 12, en el que el antagonista se administra en una cantidad diaria de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal por día.
18. El uso de la reivindicación 17, en el que el antagonista se administra en una cantidad diaria de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal por día.
19. El uso de la reivindicación 18, en el que el antagonista se administra en una cantidad diaria de

aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mg por kilogramo de peso corporal por día.

20. El uso de la reivindicación 12, en el que el medicamento es para administración una vez por día.

21. El uso de la reivindicación 12, en el que el medicamento es para administración oral.

5 22. El uso de la reivindicación 12, en el que el medicamento es para administración por una aplicación transdérmica, por una suspensión nebulizada o por una pulverización en aerosol.