

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 356**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/56** (2006.01)  
**A61N 1/00** (2006.01)  
**A61K 31/00** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 41/00** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61K 31/567** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03726554 .3**  
96 Fecha de presentación: **28.04.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1499321**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2005**

54 Título: **MÉTODOS PARA AUMENTAR LA RESPUESTA TERAPÉUTICA A LA TERAPIA ELECTROCONVULSIVA ("TEC").**

30 Prioridad:  
**29.04.2002 US 376814 P**  
**08.04.2003 US 411503**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.02.2012**

73 Titular/es:  
**Corcept Therapeutics, Inc.**  
**149 Commonwealth Avenue**  
**Menlo Park, CA 94025, US**

72 Inventor/es:  
**SCHATZBERG, Alan, F. y**  
**BELANOFF, Joseph, K.**

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 375 356 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).

## DESCRIPCION

Métodos para aumentar la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("tec")

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

**[0001]** Esta invención pertenece en general al campo de la psiquiatría. En particular, esta invención se refiere al descubrimiento de que los agentes que inhiben la unión del cortisol al receptor de glucocorticoides pueden usarse para aumentar la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC").

10

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

**[0002]** La TEC es un tratamiento eficaz aunque controvertido, para formas graves de enfermedad mental. Se estima que hay 100.000 pacientes al año en los Estados Unidos que son tratados para trastornos mentales graves con TEC. (Véase Datto, *Depression and Anxiety*, 12: 130-134 (2000), Fogg-Waberski et al., *Connecticut Medicine* 64: 335-337 (2000); Wijeratne et al., *Medical Journal of Australia*, 171: 250-254). El tratamiento con TEC implica la administración de una corriente eléctrica a través del cerebro para inducir una convulsión controlada. A pesar de los registros de seguridad positivos y del alto nivel de eficacia de la TEC, los riesgos asociados con la TEC son considerables. Los efectos secundarios con grados variables de gravedad varían de hipertensión, arritmia, asistolia y taquicardia a dolor muscular, estados confusionales agudos, déficits de memoria persistentes, fatiga, cefaleas y náuseas. Véase Datto, anteriormente. Aunque se han administrado algunas medicaciones tales como medicaciones para controlar la presión arterial y la frecuencia cardíaca con la TEC para reducir los efectos secundarios, continúan existiendo riesgos significativos con cada tratamiento con TEC. (Véase Folk et al., *The Journal of TEC*, 16(2) 157-170, (2000)) PEARLMAN ET AL, 1991, (13), 128-137 describe la utilidad de la TEC en diversas enfermedades. El documento WO 99/17779 describe el uso del antagonista del receptor de glucocorticoides mifepristona en el tratamiento de la depresión mayor psicótica y del trastorno esquizoafectivo.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

**[0003]** Es bien sabido que las hormonas esteroideas tienen efectos importantes sobre células animales. Los corticosteroides son hormonas esteroideas liberadas por las glándulas suprarrenales. Los corticosteroides suprarrenales humanos más significativos son cortisol, corticosterona y aldosterona. Basándose en sus efectos observados sobre el metabolismo de carbohidratos, minerales y agua, estos compuestos se han dividido en dos clases: los mineralocorticoides, que afectan al metabolismo de minerales y agua, tales como la aldosterona; y los glucocorticoides, que afectan al metabolismo de los carbohidratos, tales como la corticosterona y el cortisol (hidrocortisona, 17-hidroxicorticosterona). La corticosterona puede actuar tanto como glucocorticoide como como mineralocorticoide.

**[0004]** Los corticosteroides producen efectos celulares después de la unión a receptores localizados en el citoplasma de la célula. Los receptores unidos a ligando migran al núcleo de la célula, donde actúan sobre el material nuclear para alterar la expresión génica en la célula. Se reconocen en la actualidad dos clases generales de receptores de corticosteroides, los receptores de mineralocorticoides (también denominados tipo I o MR) y los receptores de glucocorticoides (también denominados tipo II o GR). Además, es bien sabido que también hay otros receptores de esteroides que pueden estar presentes en algunas células animales. Un ejemplo de otro receptor de hormonas esteroideas es el receptor de progesterona.

**[0005]** Los receptores de mineralocorticoides (MR) se unen al cortisol con una afinidad diez veces mayor que con la que los receptores de glucocorticoides (GR) se unen a los glucocorticoides. Por lo tanto, la activación de las dos clases de receptores puede diferir dependiendo de la concentración de corticosteroide (cortisol). Los niveles en sangre del glucocorticoide cortisol varían a lo largo de un amplio intervalo durante el día. En general, las concentraciones de cortisol normales en la sangre varían de aproximadamente 0,5 nM a aproximadamente 50 nM; sin embargo, en respuesta al estrés, la concentración de cortisol puede superar los 100 nM.

**[0006]** Los bloqueantes de glucocorticoides son agentes que bloquean o reducen los efectos de los glucocorticoides. Dicha interferencia con la acción de glucocorticoides puede deberse, por ejemplo, a la interferencia con la unión de agonistas de glucocorticoides a receptores de glucocorticoides (GR), o a la interferencia con la acción de GR unidos a agonistas en el núcleo de la célula, o a la interferencia con la expresión o el procesamiento de productos génicos inducidos por la acción de GR unidos a agonistas en el núcleo. Los antagonistas de receptores de glucocorticoides (antagonistas de GR) son compuestos que inhiben el efecto del ligando nativo o de agonistas de glucocorticoides sobre GR. Un modo de acción de los antagonistas de GR es inhibir la unión de los ligandos de GR a GR. Puede encontrarse un análisis de antagonistas de glucocorticoides en Agarwal et al. "Glucocorticoid antagonists", *FEBS Lett.*, 217: 221-226 (1987). Un ejemplo de un antagonista de GR es mifepristona, (11 $\beta$ ,17 $\beta$ )-11-[4-(dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona, también conocida como RU-486 o RU-38486. Véase la Patente de Estados Unidos N° 4.368.085. La mifepristona se une específicamente a GR con gran afinidad ( $K_d$   $\approx$   $10^{-9}$  M). Esta es una afinidad aproximadamente 18 veces la afinidad del cortisol por GR. Los antagonistas de GR pueden ser esteroides, tales como mifepristona, o no esteroides.

**[0007]** Los ejemplos de otros antagonistas esteroideos de GR incluyen compuestos esteroideos de tipo andrógenos como se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.929.058, y los compuestos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 4.296.206; 4.386.085; 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; 5.493.566; 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; 5.616.458, y 5.696.127. Dichos antagonistas esteroideos de GR incluyen cortexolona, dexametasona-oxetana, 19-nordesoxicorticosterona, 19-norprogesterona, cortisol-21-mesilato; dexametasona-21-mesilato, 11 $\beta$ -(4-dimetilaminoetoxifenil)-17 $\alpha$ -propinil-17 $\beta$ -hidroxi-4,9-estradien-3-ona (RU009) y 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -19-(4-metilfenil)androsta-4,9(11)-dien-3-ona (RU044).

**[0008]** Los ejemplos de otros antagonistas no esteroideos de GR incluyen ketoconazol, clotrimazol; *N*-(trifenilmetil)imidazol; *N*-([2-fluoro-9-fenil]fluorenil)imidazol; *N*-([2-piridil]difenilmetil)imidazol; *N*-(2-[4,4',4"-triclorotritil]oxietil)morfolina; dimaleato de 1-(2[4,4',4"-triclorotritil]oxietil)-4-(2-hidroxi-etil)piperazina; *N*-([4,4',4"-triclorotritil)imidazol; 9-(3-mercapto-1,2,4-triazolil)-9-fenil-2,7-difluorofluorena; 1-(2-clorotritil)-3,5-dimetilpirazol; 4-(morfolinometil)-*A*-(2-piridil)benzidrol; 5-(5-metoxi-2-(*N*-metilcarbamoil)-fenil)dibenzosuberol; acetato de *N*-(2-clorotritil)-*L*-prolinol; 1-(2-clorotritil)-2-metilimidazol; 1-(2-clorotritil)-1,2,4-triazol; 1,*S*-bis(4,4',4"-triclorotritil)-1,2,4-triazol-3-*tiol*; y *N*-((2,6-dicloro-3-metilfenil)difenil)metilimidazol (véase la Patente de Estados Unidos N° 6.051.573); y los compuestos antagonistas de GR descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.696.127; los compuestos descritos en la Solicitud Internacional PCT N° WO 96/19458, que describe compuestos no esteroideos que son antagonistas altamente selectivos y de gran afinidad para receptores de esteroides, tales como 1,2-dihidroquinolinas *N*-protegidas sustituidas en posición 6; y algunos ligandos de opioides  $\mu$ , tales como los compuestos opioides  $\mu$  dinorfin-1,13-diamida, U50.488 (*trans*-(1*R*,2*R*)-3,4-dicloro-*N*-metil-*N*-[2-(1-pirrolidinil)ciclohexil]bencenoacetamida), bremazocina y etilceticociclazocina; y el ligando inespecífico de receptor de opioides naloxona, como se describe en Evans et al., Endocrin., 141: 2294-2300 (2000).

**[0009]** Los presentes inventores han determinado que los antagonistas del receptor de glucocorticoides aumentan la respuesta terapéutica a la TEC en un paciente. No ha habido pruebas anteriores a esta invención de que una terapia con antiglucocorticoides fuera deseable en un paciente que se someta a TEC. Son necesarios métodos para hacer que la TEC sea más segura y más ampliamente aceptada como un tratamiento eficaz para pacientes que padecen una enfermedad mental. Aumentando la respuesta terapéutica a la TEC en un paciente, esta invención aborda esta y otras necesidades.

#### DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

**[0010]** La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las materias objeto que no se incluyen en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención. Esta invención se refiere a un antagonista específico del receptor de glucocorticoides (GRA), también denominado en la presente memoria antiglucocorticoide, para su uso en métodos para aumentar la respuesta terapéutica a la TEC en un paciente que tiene una enfermedad susceptible a TEC, en los que el paciente no es sensible a la terapia con GRA. Los métodos incluyen administrar un fármaco antiglucocorticoide y administrar la TEC a un paciente. La cantidad de antiglucocorticoide administrado será suficiente para aumentar la respuesta terapéutica a la TEC en el paciente.

**[0011]** En un aspecto de la presente invención, una respuesta terapéutica aumentada a la TEC se mide por una reducción en los efectos secundarios asociados con la TEC. En una realización, los efectos secundarios asociados con la TEC son taquicardia, arritmia auricular, arritmia ventricular, hipertensión, asistolia, dolor muscular, fatiga, cefaleas, náuseas, amnesia o confusión.

**[0012]** En un segundo aspecto de la presente invención, una respuesta terapéutica aumentada a la TEC se mide por una reducción en el número, la duración o la frecuencia de los tratamientos TEC necesarios para conseguir un efecto terapéutico deseado.

**[0013]** En un tercer aspecto, una respuesta terapéutica aumentada a la TEC se mide por una reducción de la intensidad eléctrica o de la dosificación de estímulos del tratamiento con TEC necesarias para conseguir un efecto terapéutico deseado.

**[0014]** En un cuarto aspecto de la invención, una enfermedad susceptible a TEC incluye, por ejemplo, depresión melancólica, depresión mayor psicótica, manías, esquizofrenia y catatonía.

**[0015]** En un quinto aspecto de la invención, un antiglucocorticoide usado en la presente invención comprende un esqueleto esteroideo con al menos un resto que contiene fenilo en la posición 11 del esqueleto esteroideo. En una realización, el antiglucocorticoide comprende mifepristona.

**[0016]** En un sexto aspecto de la invención, se administrará un antiglucocorticoide antes del tratamiento con TEC.

[0017] En un séptimo aspecto, un antiglucocorticoide usado en la presente invención se administrará a un ritmo de 2-20 mg por kilogramo de peso corporal al día durante 15 días antes del tratamiento con TEC.

[0018] En un octavo aspecto, un antiglucocorticoide usado en la presente invención se administrará a un ritmo de 2-20 mg por kilogramo de peso corporal al día durante 7 días antes del tratamiento con TEC.

[0019] En un octavo aspecto, un antiglucocorticoide usado en la presente invención se administrará a un ritmo de 600 mg al día durante cuatro días antes del tratamiento con TEC.

10 [0020] En un noveno aspecto, un antiglucocorticoide se administrará el día del tratamiento con TEC.

[0021] En un décimo aspecto, un antiglucocorticoide se administrará hasta cuatro horas antes del tratamiento con TEC.

15 [0022] En un undécimo aspecto de la presente invención, un antiglucocorticoide se administrará por vía oral.

[0023] En un duodécimo aspecto, el antiglucocorticoide se administrará por vía transdérmica.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20

### I. INTRODUCCIÓN

[0024] Esta invención se refiere a métodos para aumentar la respuesta terapéutica a la TEC en un paciente. La TEC es un tratamiento eficaz para formas graves de enfermedad mental, por ejemplo, depresión melancólica, depresión mayor psicótica, manías, esquizofrenia y catatonía. Se han propuesto muchas teorías para explicar el mecanismo de acción de la TEC y justificar los efectos terapéuticos de la TEC, sin embargo, todavía no se conoce una comprensión detallada de por qué y cómo ejerce la TEC sus efectos terapéuticos. No obstante, los presentes inventores han descubierto que el tratamiento de un paciente con una terapia con antiglucocorticoides antes de la administración del tratamiento con TEC es una forma eficaz de mejorar la respuesta terapéutica a la TEC en un paciente.

[0025] Se conocen en la técnica métodos de tratamiento de pacientes con TEC. Típicamente, a un paciente que se somete a TEC se le administra un promedio de aproximadamente 6-12 tratamientos con TEC a una frecuencia de aproximadamente 2-3 tratamientos con TEC por semana, (véase Datto, anteriormente, Olfoon et al., Am. J. Psych 155: 22-24 (1998)). Pueden realizarse ajustes dependiendo de la gravedad y del tipo de enfermedad a tratar. El tratamiento con TEC puede descomponerse en cinco fases distintivas, por ejemplo, preparación, inducción anestésica, administración de estímulo, convulsión y recuperación. La fase de preparación del tratamiento con TEC implica aplicar el equipo de control necesario al paciente. El equipo de control convencional incluye, por ejemplo, un equipo para controlar la presión arterial, la saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca del paciente. También puede emplearse un dispositivo para controlar la duración de la convulsión. Dependiendo de si el tratamiento con TEC es unilateral o bilateral, los electrodos pueden aplicarse unilateralmente o bilateralmente sobre el cuero cabelludo del paciente.

[0026] Las prácticas anestésicas usadas junto con la TEC pueden variar. Típicamente, se administran anestésicos, por ejemplo, barbitúricos, para inducir el sueño y se administran agentes despolarizantes musculares para inducir parálisis y evitar lesiones durante la convulsión. Pueden usarse muchos anestésicos o agentes despolarizantes musculares diferentes. El experto en la materia sabrá cómo administrar los fármacos y las dosificaciones apropiadas. Por ejemplo, puede usarse Brevital a dosis de 1-3 mg/kg. Otros barbitúricos que pueden usarse incluyen tiopental (Penithal) o Propofol (Deprivan). Los ejemplos de agentes despolarizantes musculares incluyen succinilcolina. Además de anestésicos y agentes despolarizantes musculares, pueden administrarse otras medicaciones para contrarrestar los efectos secundarios de la TEC o de la anestesia. Por ejemplo, pueden administrarse fármacos para controlar un aumento en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca, así como fármacos para controlar las náuseas o migrañas inducidas por la anestesia.

[0027] Después de que el paciente se prepare y se anestesie apropiadamente, por ejemplo, por métodos conocidos en la técnica, pueden administrarse los estímulos eléctricos. Cualquier dispositivo diseñado para la TEC puede usarse para administrar el estímulo eléctrico, por ejemplo, máquinas especialmente diseñadas que crean un tren de estímulos de onda cuadrada bidireccional de hasta 8 segundos de duración. El experto en la materia sabrá cómo alterar los parámetros del dispositivo de TEC, por ejemplo, anchura de impulso, frecuencia, duración del estímulo, para su uso con un paciente particular, por ejemplo, la energía mínima necesaria para inducir una convulsión generalizada puede determinarse aumentando gradualmente la dosis de estímulos. La dosis mínima para el tratamiento bilateral puede aumentarse en un factor de 2,5-6 veces para tratamientos unilaterales.

[0028] La convulsión inducida por la TEC es indistinguible de una convulsión tónico-clónica generalizada

observada en la epilepsia. Las convulsiones inducidas por TEC producen la forma de picos y ondas clásica en un EEG. Sin embargo, una convulsión inducida por TEC está controlada, por ejemplo, los agentes despolarizantes musculares reducen las contracciones musculares habitualmente asociadas con convulsiones, los mordedores colocados en la boca del paciente previenen las lesiones dentales causadas por la contracción tónica de los maseteros, una máscara de oxígeno previene la hipoxia. Típicamente, la convulsión tendrá una duración de 15 a 120 segundos.

**[0029]** Después de la convulsión, comienza un periodo de recuperación en el que los signos vitales se controlan y puede administrarse medicación adicional para controlar un aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca u otros efectos secundarios del tratamiento.

**[0030]** Usando los métodos de la presente invención, un paciente que se someta a TEC se tratará con antiglucocorticoides. La administración de un antiglucocorticoide antes de la aplicación del estímulo eléctrico para el tratamiento con TEC aumentará la respuesta terapéutica en el paciente a la TEC. Por administración de un antiglucocorticoide antes del tratamiento con TEC, por ejemplo, antes de la aplicación del estímulo eléctrico, los efectos secundarios asociados con la TEC pueden aliviarse o disminuirse en el paciente. Por ejemplo, un paciente tratado mediante los métodos de la presente invención puede experimentar menos confusión y deterioro de la memoria después del tratamiento con TEC que si el paciente se ha tratado con TEC solamente. Un paciente tratado mediante los métodos de la presente invención también puede responder más rápido a la TEC. Por ejemplo, usando los métodos de la presente invención, un paciente puede experimentar un estado mental y de bienestar mejorado después del tratamiento con TEC. Pueden administrarse al paciente menos tratamientos con TEC, menos frecuentes o más cortos. Los métodos de la presente invención mejoran por lo tanto la eficacia y la seguridad de la TEC, por ejemplo, reduciendo los efectos secundarios negativos por reducción de la frecuencia, duración o número de tratamientos, o por reducción de la intensidad eléctrica del tratamiento.

25

## II. DEFINICIONES

**[0031]** La expresión "depresión mayor psicótica", también denominada "depresión psicótica" (Schatzberg (1992) Am. J. Psychiatry 149: 733-745), "depresión (delirante) psicótica" (ibídem), "depresión delirante" (Glassman (1981) anteriormente) y "depresión mayor con rasgos psicóticos" (véase el DSM-III-R), se refiere a un trastorno psiquiátrico distinto que incluye rasgos tanto depresivos como psicóticos. Los individuos que manifiestan tanto depresión como psicosis, es decir, depresión psicótica, se denominan en la presente memoria "depresivos psicóticos". Durante mucho tiempo se ha reconocido en la técnica como un síndrome distinto, como se describe, por ejemplo, por Schatzberg (1992) anteriormente. Son ilustrativos de esta peculiaridad los estudios que han encontrado diferencias significativas entre pacientes con depresión psicótica y no psicótica en la actividad de glucocorticoides, la actividad de la dopamina-beta-hidroxilasa, los niveles de metabolitos de dopamina y serotonina, las mediciones del sueño y las proporciones de ventrículo respecto a cerebro. Los depresivos psicóticos responden de forma muy diferente al tratamiento en comparación con individuos con otras formas de depresión, tales como "depresión mayor no psicótica". Los depresivos psicóticos tienen un bajo índice de respuesta a placebo y apenas responden a la terapia con antidepresivos solamente (sin tratamiento antipsicótico coincidente). Los depresivos psicóticos son notablemente insensibles a la terapia con fármacos tricíclicos (antidepresivos) (Glassman, et al. (1975) anteriormente). Las manifestaciones clínicas y los parámetros de diagnóstico de la "depresión mayor psicótica" se describen en detalle en el DSM-IV (véase la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (1994) Task Force on DSM-IV, American Psychiatric Association ("DSM-IV"); Kaplan, Ed. (1995) Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, vol. 1, sexta ed., págs. 621-627, Williams & Wilkins, Balt., Md.). Por lo tanto, debido a su fisiopatología única, a su alto índice de morbilidad y a la respuesta al tratamiento, existe una gran necesidad práctica de diagnosticar de forma diferencial y tratar específicamente la depresión mayor psicótica en comparación con la depresión no psicótica.

**[0032]** El término esquizofrenia se refiere a un trastorno psiquiátrico distinto caracterizado por una variedad de disfunciones emocionales y cognitivas que incluyen la percepción, el pensamiento deductivo, el lenguaje y la comunicación, el control de la conducta, el afecto, la fluidez y la productividad del pensamiento y del discurso, la capacidad hedónica, la voluntad y los impulsos y la atención. Los síntomas de fase activa de la esquizofrenia incluyen delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento sumamente desorganizado, comportamiento catatónico y síntomas negativos como se describen en el DSM-IV. Las manifestaciones clínicas y los parámetros de diagnóstico adicionales de la "esquizofrenia" se describen en detalle en el DSM-IV (Kaplan, ed. (1995) anteriormente).

**[0033]** La depresión melancólica especifica un tipo distinto de depresión en el que un individuo muestra una pérdida de interés o placer en todas, o casi todas, las actividades, o una ausencia de reactividad a estímulos habitualmente placenteros, como se describe en DSM-IV. Las manifestaciones clínicas y los parámetros de diagnóstico adicionales de la "depresión melancólica" se describen en detalle en el DSM-IV (Kaplan, ed. (1995) anteriormente).

**[0034]** El término "manías" se refiere a un trastorno psicótico en el que un individuo posee un humor sociable o

irritable anormalmente y persistentemente elevado. El humor anormal durará al menos una semana y estará acompañado de otros síntomas incluyendo una autoestima exagerada, delirios de grandeza, necesidad de sueño disminuida, presión de discurso, vuelo de ideas, facilidad de distracción, implicación aumentada en actividades dirigidas a objetivos o agitación psicomotora, e implicación aumentada en actividades placenteras con un alto potencial de consecuencias dolorosas como se describe en DSM-IV. Las manifestaciones clínicas y los parámetros de diagnóstico adicionales de las "manías" o "episodios maniacos" se describen en detalle en el DSM-IV (Kaplan, ed. (1995) anteriormente).

**[0035]** El término "catatonía" se refiere a un trastorno psicótico en el que un individuo posee rasgos catatónicos incluyendo inmovilidad motora, actividad motora excesiva, negatividad extrema, peculiaridades de movimientos voluntarios y ecolalia o ecopraxia. Las manifestaciones clínicas y los parámetros de diagnóstico adicionales de la "catatonía" o de los "episodios catatónicos" se describen en detalle en el DSM-IV (Kaplan, ed. (1995) anteriormente).

**[0036]** La "terapia electroconvulsiva" ("TEC") es un tratamiento para enfermedades mentales graves en la que se emplea una breve aplicación de corriente eléctrica en un individuo. La corriente eléctrica pasa a través del cerebro del individuo activándolo de este modo y produciendo una convulsión generalizada.

**[0037]** Un paciente "que tiene una enfermedad susceptible a terapia electroconvulsiva" se refiere a un paciente que tiene un trastorno mental grave. Típicamente, el paciente no responde bien a terapia convencional, por ejemplo, terapia farmacológica incluyendo la administración de fármacos antipsicóticos, antidepresivos e incluso antiglucocorticoides. Una persona que tiene una enfermedad susceptible a TEC tiene todos los indicadores apropiados que indican al profesional de la salud mental que la terapia TEC es un curso apropiado de tratamiento. Estos indicadores pueden incluir padecer cualquiera de las enfermedades siguientes: depresión melancólica, depresión mayor psicótica, manías, esquizofrenia y catatonía. Los individuos que presentan un riesgo aumentado de suicidio, padecen episodios agudos de trastornos mentales, presentan insensibilidad a la terapia farmacológica o padecen un sufrimiento o una incapacitación intensas pueden ser indicativos de pacientes que tienen una enfermedad susceptible a TEC. Un experto en la materia sabrá cómo determinar si un individuo tiene una enfermedad susceptible a TEC en la que el paciente no es sensible a terapia con GRA y que por lo tanto puede tratarse mediante los métodos de la presente invención.

**[0038]** Los trastornos mentales graves pueden incluir trastornos tales como depresión melancólica, depresión mayor psicótica, manías, esquizofrenia y catatonía. Las terapias farmacológicas convencionales incluyen un régimen terapéutico con antipsicóticos o antidepresivos.

**[0039]** La expresión "aumento de la respuesta terapéutica a la TEC" se refiere a indicios de éxito en el tratamiento con TEC de una enfermedad susceptible a TEC, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como abatimiento, remisión o disminución de los síntomas o una mejora en el bienestar físico o mental del paciente. La mejora de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos: incluyendo los resultados de un examen físico y/o de una evaluación psiquiátrica. Por ejemplo, se encuentra una guía clínica para controlar la mejora eficaz de un trastorno mental, tal como depresión mayor psicótica o depresión melancólica, en Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I mood disorders ("SCID-P") (Kaplan, ed. (1995) anteriormente).

**[0040]** El "aumento de la respuesta terapéutica a la TEC" puede conseguirse por disminución de la gravedad o de la aparición de los efectos secundarios típicamente asociados con la TEC. Los efectos secundarios asociados con la TEC incluyen cualquier efecto negativo que sea un subproducto del tratamiento con TEC. Los efectos secundarios negativos, por ejemplo, incluyen taquicardia, arritmia auricular, arritmia ventricular, hipertensión, asistolia, dolor muscular, fatiga, cefaleas, náuseas, amnesia y confusión.

**[0041]** Un individuo tratado mediante los métodos de la presente invención que muestra una "respuesta terapéutica aumentada a la TEC" puede ponerse en un programa de tratamiento con TEC modificado que consiste en menos tratamientos con TEC, menos frecuentes o más cortos. Una modificación del tratamiento con TEC incluye cualquier modificación que hiciera que la TEC fuera más segura de administrar a un individuo incluyendo, por ejemplo, una reducción en la intensidad eléctrica o en la dosificación de estímulos de la TEC.

**[0042]** El término "cortisol" se refiere a una familia de composiciones también denominadas hidrocortisona, y cualquier análogo natural o sintético de las mismas.

**[0043]** La expresión "receptor de glucocorticoides" ("GR") se refiere a una familia de receptores intracelulares también denominados receptores de cortisol, que se unen específicamente a cortisol y/o análogos de cortisol. La expresión incluye isoformas de GR, GR recombinantes y GR mutados.

**[0044]** El término "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), u 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 gran afinidad, e inhiben los efectos biológicos iniciados/mediados por la unión de cualquier cortisol o análogo de cortisol a un receptor GR. Los nombres químicos para RU-486 varían; por ejemplo, el RU486 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.

**[0045]** La expresión "antagonista específico del receptor de glucocorticoides" o "antiglucocorticoide" se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe parcialmente o completamente (antagoniza) la unión de un agonista del receptor de glucocorticoides (GR), tal como cortisol, o análogos de cortisol, naturales o sintéticos, a un GR. Un "antagonista específico del receptor de glucocorticoides" 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" se pretende que el fármaco se una preferentemente al GR más que al receptor de mineralocorticoides (MR) a un índice de al menos 100 veces, y frecuentemente 1000 veces.

**[0046]** La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica y deseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico en seres humanos. Dichos excipientes pueden ser sólidos, líquidos, semisólidos o, en el caso de una composición de aerosol, gaseosos.

**[0047]** Las "sales y ésteres farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales y ésteres que son farmacéuticamente aceptables y tienen las propiedades farmacológicas deseadas. Dichas sales incluyen sales que pueden formarse en las que los protones ácidos presentes en los compuestos son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas incluyen las formadas con los metales alcalinos, por ejemplo, sodio y potasio, magnesio, calcio y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas incluyen las formadas con bases orgánicas tales como las bases de amina, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Dichas sales también incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico y bromhídrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, y los ácidos alcano- y areno-sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico). Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres formados a partir de grupos carboxi, sulfoniloxy y fosfonoxi presentes en los compuestos, por ejemplo, ésteres de alquilo C<sub>1-6</sub>. Cuando hay dos grupos ácidos presentes, una sal o éster farmacéuticamente aceptable puede ser una mono-ácido-mono-sal o éster o una di-sal o éster; y de forma similar, cuando hay más de dos grupos ácidos presentes, algunos o todos de dichos grupos pueden salinizarse o esterificarse. Los compuestos nombrados en esta invención pueden estar presentes en forma no salinizada o no esterificada, o en forma salinizada y/o esterificada, y el nombramiento de dichos compuestos pretende incluir tanto el compuesto original (no salinizado y no esterificado) como sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. Además, ciertos compuestos nombrados en esta invención pueden estar presentes en más de una forma estereoisomérica, y el nombramiento de dichos compuestos pretende incluir todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas (ya sean racémicas o de otro tipo) de dichos estereoisómeros.

**[0048]** Una "terapia con antiglucocorticoides" se refiere a la administración de antiglucocorticoides a un paciente.

**[0049]** Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para lograr el tratamiento de esa enfermedad. En el caso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antiglucocorticoide para aumentar la respuesta terapéutica a la TEC, la cantidad terapéuticamente eficaz del antiglucocorticoide será una cantidad necesaria para lograr un aumento en la respuesta terapéutica a la TEC. La respuesta puede medirse por un bienestar mental mejorado del paciente, una disminución en los efectos secundarios asociados con la TEC o una disminución en la cantidad o intensidad del tratamiento con TEC necesario para lograr una respuesta terapéutica. Por lo tanto, un antiglucocorticoide administrado con la TEC será eficaz para conseguir una respuesta terapéutica a la TEC que sea superior a la respuesta terapéutica que puede conseguirse por tratamiento con TEC solamente.

**[0050]** La administración de antiglucocorticoide "antes del tratamiento con TEC" significa la administración del antiglucocorticoide de modo que el antiglucocorticoide esté presente en la sangre durante la administración de cada tratamiento con TEC a un nivel tal que el antiglucocorticoide pueda lograr un aumento en la respuesta terapéutica a la TEC en el paciente. Por ejemplo, un antiglucocorticoide puede administrarse 14 días antes de un tratamiento con TEC, 7 días antes de un tratamiento con TEC, o 1 día antes de un tratamiento con TEC. Un antiglucocorticoide puede administrarse 1-14 días antes del tratamiento con TEC. Un antiglucocorticoide también puede administrarse el día del tratamiento con TEC. Por ejemplo, una terapia con antiglucocorticoide puede administrarse antes de aplicar el equipo de control al paciente, durante la fase de preparación de la TEC o durante la fase de anestesia de la TEC. Un antiglucocorticoide puede administrarse 1-6 horas antes de la administración del estímulo eléctrico. Un experto en la materia, que tiene conocimientos de TEC y bloqueantes de glucocorticoides no tendría dificultades para determinar el momento, la secuencia y la dosificación de administración apropiadas de bloqueantes de

glucocorticoides de modo que el bloqueante de glucocorticoides esté presente en el paciente a la dosificación apropiada durante el tratamiento con TEC.

### III. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES PARA AUMENTAR LA RESPUESTA TERAPÉUTICA A LA TEC

**[0051]** La descripción proporciona métodos para aumentar la respuesta terapéutica a la TEC en un paciente utilizando cualquier composición o compuesto que pueda 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 los métodos de la invención están bien descritos en la bibliografía científica y de patentes. A continuación se exponen unos cuantos ejemplos ilustrativos.

#### A. Antiglucocorticoides esteroideos como antagonistas de GR

**[0052]** Los antagonistas esteroideos de glucocorticoides se administran para aumentar la respuesta terapéutica a la TEC en un paciente en diversas realizaciones de la invención. Pueden obtenerse antiglucocorticoides esteroideos por modificación de la estructura básica de agonistas de glucocorticoides, es decir, formas variadas de la cadena principal esteroidea. La estructura del cortisol puede modificarse de una diversidad de formas. Las dos clases conocidas más comúnmente de modificaciones estructurales de la cadena principal esteroidea del cortisol para crear antagonistas de glucocorticoides incluyen modificaciones del grupo 11-beta hidroxil y la modificación de la cadena lateral 17-beta (véase, por ejemplo, Lefebvre, J. Steroid Biochem. 33: 557-563, 1989).

#### (i) Eliminación o sustitución del grupo 11-beta hidroxil

**[0053]** En una realización de la invención se administran agonistas de glucocorticoides con cadenas principales esteroideas modificadas que comprenden la eliminación o sustitución del grupo 11-beta hidroxil. Esta clase incluye antiglucocorticoides naturales, incluyendo derivados de cortisona, progesterona y testosterona, y composiciones sintéticas, tales como mifepristona (Lefebvre, et al., ibídem). Las realizaciones preferidas de la invención incluyen todos los derivados de cadena principal esteroidea de 11-beta-arilo ya que estos compuestos están desprovistos de actividad de unión al receptor de progesterona (PR) (Agarwal FEBS 217: 221-226, 1987). Otra realización preferida comprende un derivado de cadena principal esteroidea de 11-beta fenil-aminodimetilo, es decir, mifepristona, que es tanto un agente antiglucocorticoide como antiprogesterona eficaz. Estas composiciones actúan como antagonistas de receptores de esteroides que se unen de forma reversible. Por ejemplo, cuando está unido a un esteroide de 11-beta fenil-aminodimetilo, el receptor de esteroides se mantiene en una confirmación que no puede unirse a su ligando natural, tal como cortisol en el caso de GR (Cadepond, 1997, anteriormente).

**[0054]** Los esteroides de 11-beta fenil-aminodimetilo sintéticos incluyen mifepristona, también conocida como RU486, o 17-beta-hidroxil-11-beta-(4-dimetil-aminofenil)-17-alfa-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona. Se ha demostrado que la mifepristona es un potente antagonista de los receptores tanto de progesterona como de glucocorticoides (GR). Otros esteroides de 11-beta fenil-aminodimetilo que se ha demostrado que tienen efectos antagonistas de GR incluyen RU009 (RU39.009), 11-beta-(4-dimetil-aminoetoxifenil)-17-alfa-(propinil-17beta-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-hidroxil-17-alfa-19-(4-metilfenil)-androstano-4,9(11)-dien-3-ona (Bocquel, 1993, anteriormente). Véase también Teótsch, Steroids 38: 651-665, 1981; Patentes de Estados Unidos N° 4.386.085 y 4.912.097.

**[0055]** Una realización incluye composiciones que contienen la estructura esteroidea básica de glucocorticoides que son antiglucocorticoides irreversibles. Dichos compuestos incluyen derivados de alfaceto-metanosulfonato de cortisol, incluyendo cortisol-21-mesilato (4-pregneno-11-beta, 17-alfa, 21-triol-3, 20-diona-21-metano-sulfonato y dexametasona-21-mesilato (16-metil-9alfa-fluoro-1,4-pregnadieno-11beta, 17-alfa, 21-triol-3, 20-diona-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.

#### (ii) Modificación del grupo de cadena lateral 17-beta

**[0056]** Los antiglucocorticoides esteroideos que pueden obtenerse mediante 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, anteriormente; Rousseau, Nature 279: 158-160, 1979).

#### (iii) Otras modificaciones de la cadena principal esteroidea

**[0057]** Los antagonistas de GR incluyen cualquier modificación de la cadena principal esteroidea que logre una respuesta biológica como resultado de una interacción de GR-agonista. Los antagonistas de cadena principal

esteroidea pueden ser cualquier variación natural o sintética de cortisol, tales como esteroides suprarrenales que carecen del grupo C-19 metilo, tales como 19-nordesoxicorticosterona y 19-norprogesterona (Wynne, *Endocrinology* 107: 1278-1280, 1980).

- 5 **[0058]** En general, el sustituyente de cadena lateral 11-beta, y particularmente el tamaño de ese sustituyente, pueden desempeñar un papel clave en la determinación del grado de actividad antigluco corticoide de un esteroide. Las sustituciones en el anillo A de la cadena principal esteroidea también pueden ser importantes. Las cadenas laterales de 17-hidroxipropenilo generalmente disminuyen la actividad antigluco corticoide en comparación con compuestos que contienen cadena lateral de 17-propinilo.

10

### B. Antigluco corticoideos no esteroideos como antagonistas

- [0059]** También se usan antagonistas de glucocorticoides no esteroideos en los métodos de la invención para tratar la MCI. 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, oligopeptidomiméticos de 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 química combinatoria, por ejemplo, véase van Breemen, *Anal Chem* 69: 2159-2164, 1997; y Lam, *Anticancer Drug Des* 12: 145-167, 1997. El diseño de peptidomiméticos específicos para GR puede hacerse usando programas informáticos junto con estrategias de exploración de química combinatoria (bibliotecas combinatorias) (Murray, *J. of Computer Aided Molec. Design* 9: 381-395, 1995; Bohm, *J. of Computer-Aided Molec. Design* 10: 265-272, 1996). Dicho "diseño racional de fármacos" puede contribuir a desarrollar isómeros y confórmeros de péptidos incluyendo cicloisómeros, isómeros retroinversos, retroisómeros y similares (como se analiza en Chorev, *TibTech* 13: 438-445, 1995).

### C. Identificación de antagonistas específicos del receptor de glucocorticoides

- 30 **[0060]** Debido a que puede haber cualquier antagonista específico de GR en los métodos de la invención, además de los compuestos y composiciones descritos anteriormente, el experto en la materia puede determinar antagonistas de GR útiles adicionales. Una diversidad de dichos métodos de rutina bien conocidos pueden usarse y se describen en la bibliografía científica y de patentes. Incluyen ensayos *in vitro* e *in vivo* para la identificación de antagonistas de GR adicionales. A continuación se describen unos cuantos ejemplos ilustrativos.

35

- [0061]** Un ensayo que puede usarse para identificar un antagonista de GR de la invención mide el efecto de un supuesto antagonista de GR sobre la actividad amino-transferasa de tirosina 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 hepática tirosina aminotransferasa (TAT) en cultivos de células de hematoma de rata (RHC). La TAT cataliza la primera etapa en el metabolismo de la tirosina y se induce por glucocorticoides (cortisol) tanto en hígado como en células de hepatoma. Esta actividad se mide fácilmente en extractos celulares. La TAT convierte el grupo amino de la tirosina en ácido 2-oxoglutarico. También se forma P-hidroxifenilpiruvato. Puede convertirse en el p-hidroxibenzaldehído más estable en una solución alcalina y cuantificarse por la absorbancia a 331 nm. El supuesto antagonista de GR se coadministra con cortisol a hígado completo, *in vivo* o *ex vivo*, o células de hepatoma o extractos celulares. Un compuesto se identifica como un antagonista de GR cuando su administración disminuye la cantidad de actividad de TAT inducida, en comparación con el control (es decir, añadido solamente cortisol o agonista de GR) (véase también Shirwany, *Biochem. Biophys. Acta* 886: 162-168, 1986).

- [0062]** Son adicionalmente ilustrativos de los muchos ensayos que pueden usarse para identificar composiciones utilizadas en los métodos de la invención, además del ensayo de TAT, ensayos basados en actividades de glucocorticoides *in vivo*. Por ejemplo, pueden usarse ensayos que evalúan la capacidad de un supuesto antagonista de GR para inhibir la captación de <sup>3</sup>H-timidina en el ADN en células que se estimulan por glucocorticoides. Como alternativa, el supuesto antagonista de GR puede competir con <sup>3</sup>H-dexametasona por su unión a GR de cultivo de tejido de hepatoma (véase, por ejemplo, Choi, et al., *Steroids* 57: 313-318, 1992). Como otro ejemplo, puede usarse la capacidad de un supuesto antagonista de GR para bloquear la unión nuclear del complejo de <sup>3</sup>H-dexametasona-GR (Alexandrova et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 41: 723-725, 1992). Para identificar adicionalmente supuestos antagonistas de GR, también pueden usarse ensayos cinéticos capaces de discriminar entre agonistas y antagonistas de glucocorticoides por medio de la cinética de unión a receptor (como se describe en Jones, *Biochem J.* 204: 721-729, 1982).

60

- [0063]** 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 la actividad antigluco corticoide. En resumen, los timocitos de ratas suprarrenalectomizadas se incuban en medio nutritivo que contiene dexametasona con el compuesto de ensayo (el supuesto antagonista de GR) a concentraciones variables. Se añade <sup>3</sup>H-uridina al cultivo

celular, que se incubaba adicionalmente, y se mide el grado de incorporación de radiomarcador en el polinucleótido. Los agonistas de glucocorticoides disminuyen la cantidad de <sup>3</sup>H-uridina incorporada. Por lo tanto, un antagonista de GR se opondrá a este efecto.

5 **[0064]** Para compuestos adicionales que pueden utilizarse en los métodos de la invención y en los métodos de identificación y generación de 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; 10 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 documento WO 96/19458, que describe compuestos no esteroideos que son moduladores altamente selectivos de gran afinidad (antagonistas) para receptores de esteroides, tales como 1,2-dihidro-quinolinas N-1 protegidas sustituidas en posición 6.

15 **[0065]** La especificidad del antagonista por el GR respecto al MR puede medirse usando una diversidad de ensayos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden identificarse antagonistas específicos por medición de la capacidad del antagonista para unirse al GR en comparación con el MR (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 5.606.021; 5.696.127; 5.215.916; 5.071.773). Dicho análisis puede realizarse usando un ensayo de unión directa o por evaluación de la unión competitiva al GR o MR purificado en presencia de un 20 antagonista conocido. En un ensayo ejemplar, se usan células que están expresando de forma estable el receptor de glucocorticoides o receptor de mineralocorticoides (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 5.606.021) a altos niveles como fuente de receptor purificado. La afinidad del antagonista por el receptor se mide después directamente. Los antagonistas que presentan al menos una afinidad 100 veces mayor, con frecuencia 1000 veces, por el GR respecto al MR se seleccionan después para su uso en los métodos de la invención.

25 **[0066]** Un antagonista específico de GR también puede definirse como un compuesto que tiene la capacidad para inhibir actividades mediadas por GR, pero no actividades mediadas por MR. Un método de identificación de dicho antagonista específico de GR es evaluar la capacidad de un antagonista para impedir la activación de construcciones de indicador usando ensayos de transfección (véase, por ejemplo, Bocquel et al, J. Steroid Biochem 30 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 cotransfectan en células hospedadoras negativas para receptor adecuadas. Las células hospedadoras transfectadas se cultivan después en presencia y ausencia de una 35 hormona, tal como cortisol o un análogo del mismo, capaz de activar el elemento promotor/potenciador sensible a hormonas del plásmido indicador. A continuación, las células hospedadoras transfectadas y cultivadas se controlan para determinar la inducción (es decir, la presencia) del producto de la secuencia génica indicadora. Por último, la expresión y/o la capacidad de unión a esteroides de la proteína receptora de hormonas (codificada por la secuencia de ADN de receptor en el plásmido de expresión y producida en las células hospedadoras transfectadas y cultivadas) se miden por determinación de la actividad del gen indicador en presencia y ausencia de un antagonista. 40 La actividad antagonista de un compuesto puede determinarse en comparación con antagonistas conocidos de los receptores GR y MR (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 5.696.127). La eficacia se describe después como el porcentaje de respuesta máxima observado para cada compuesto respecto a un compuesto antagonista de referencia. Se considera que un antagonista específico de GR presenta una actividad de al menos 100 veces, con frecuencia de 1000 veces o superior, hacia el GR respecto al MR.

#### 45 **IV. AUMENTO DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA A LA TEC USANDO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES**

**[0067]** Los antiglucocorticoides, tales como mifepristona, se formulan como agentes farmacéuticos que se usarán 50 en los métodos de la invención para aumentar la respuesta terapéutica a la TEC en un paciente que tiene una enfermedad susceptible a TEC. Cualquier composición o compuesto que pueda bloquear una respuesta biológica asociada con la unión de cortisol o de un análogo de cortisol a un GR puede usarse como agente farmacéutico en la invención. Los medios de rutina para determinar regímenes farmacológicos con antagonistas de GR y formulaciones para la práctica de los métodos de la invención están bien descritos en la bibliografía científica y de patentes, y a 55 continuación se exponen algunos ejemplos ilustrativos.

##### **A. Antagonistas del receptor de glucocorticoides como composiciones farmacéuticas**

**[0068]** Los antagonistas de GR usados en los métodos de la invención pueden administrarse por cualquier medio 60 conocido en la técnica, por ejemplo, por vía parenteral, tópica, oral o por administración local, tal como por aerosol o por vía transdérmica. Los métodos de la invención proporcionan tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. Los antagonistas de GR como formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en una diversidad de formas de dosificación unitaria dependiendo de la afección o enfermedad y del grado de demencia, la afección médica general de cada paciente, el método de administración preferido resultante y similares. Los detalles sobre técnicas para la

formulación y administración están bien descritos en la bibliografía científica y de patentes, véase, por ejemplo, la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's").

- 5 **[0069]** Las formulaciones farmacéuticas de antagonistas de GR pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de agentes farmacéuticos. Dichos 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 su fabricación.
- 10 **[0070]** 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 que las formulaciones farmacéuticas se formulen en formas de dosificación unitarias como comprimidos, píldoras, polvos, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas, geles, jarabes, pastas, suspensiones, etc., adecuadas para su ingestión por el paciente. Las preparaciones farmacéuticas para su uso oral pueden obtenerse por combinación de compuestos antagonistas de GR con un excipiente sólido, opcionalmente molienda de una mezcla resultante, y procesamiento de la mezcla de gránulos después de la adición de compuestos adicionales adecuados, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Los excipientes sólidos adecuados son cargas de carbohidratos o proteínas que incluyen, pero sin limitación, azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa tal como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica; y gomas incluyendo goma arábiga y tragacanto; así como proteínas tales como gelatina y colágeno. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes o solubilizantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico.
- 15 **[0071]** Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados tales como soluciones de azúcares concentradas, que también pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para la identificación del producto o para caracterizar la cantidad del 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 blandas selladas hechas de gelatina y un recubrimiento tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener antagonistas de GR mezclados con una carga o aglutinantes tales como lactosa o almidones, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos antagonistas de GR pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como ácidos grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido con o sin estabilizantes.
- 20 **[0072]** Las suspensiones acuosas de la invención contienen un antagonista de GR en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido 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, heptadecaetileno oxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones pueden ajustarse por osmolaridad.
- 25 **[0073]** Las suspensiones oleosas pueden formularse por 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 estos. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral sabrosa, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden conservarse por 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 estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y agentes saporíferos, como en la formulación de jarabes y elixires. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante o un agente colorante.
- 30 **[0071]** Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados tales como soluciones de azúcares concentradas, que también pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para la identificación del producto o para caracterizar la cantidad del 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 blandas selladas hechas de gelatina y un recubrimiento tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener antagonistas de GR mezclados con una carga o aglutinantes tales como lactosa o almidones, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos antagonistas de GR pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como ácidos grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido con o sin estabilizantes.
- 35 **[0072]** Las suspensiones acuosas de la invención contienen un antagonista de GR en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido 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, heptadecaetileno oxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones pueden ajustarse por osmolaridad.
- 40 **[0072]** Las suspensiones acuosas de la invención contienen un antagonista de GR en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido 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, heptadecaetileno oxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones pueden ajustarse por osmolaridad.
- 45 **[0072]** Las suspensiones acuosas de la invención contienen un antagonista de GR en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido 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, heptadecaetileno oxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones pueden ajustarse por osmolaridad.
- 50 **[0073]** Las suspensiones oleosas pueden formularse por 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 estos. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral sabrosa, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden conservarse por 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 estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y agentes saporíferos, como en la formulación de jarabes y elixires. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante o un agente colorante.
- 55 **[0073]** Las suspensiones oleosas pueden formularse por 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 estos. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral sabrosa, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden conservarse por 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 estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y agentes saporíferos, como en la formulación de jarabes y elixires. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante o un agente colorante.
- 60 **[0073]** Las suspensiones oleosas pueden formularse por 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 estos. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral sabrosa, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden conservarse por 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 estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y agentes saporíferos, como en la formulación de jarabes y elixires. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante o un agente colorante.

**[0074]** Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua pueden formularse a partir de un antagonista de GR en mezcla con un agente dispersante, de suspensión y/o humectante, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los descritos anteriormente. También pueden estar presentes 5 excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

**[0075]** Los antagonistas de GR de esta invención también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas formulaciones pueden prepararse por mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a las temperaturas rectales y, por lo tanto, 10 se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

**[0076]** Los antagonistas de GR de esta invención también pueden administrarse por vías intranasal, intraocular, intravaginal e intrarrectal incluyendo formulaciones de supositorios, insuflación, polvos y aerosol (para ejemplos de inhaladores de esteroides, véase Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35: 1187-1193, 1995; Tjwa, Ann. Allergy Asthma 15 Immunol. 75: 107-111, 1995).

**[0077]** Los antagonistas de GR de la invención pueden administrarse por vía transdérmica, por vía tópica, formulados como barritas aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, 20 gelatinas, pinturas, polvos y aerosoles.

**[0078]** Los antagonistas de GR de la invención también pueden administrarse como microesferas para su liberación lenta en el cuerpo. Por ejemplo, pueden administrarse microesferas por inyección transdérmica de microesferas que contienen fármaco (por ejemplo, mifepristona), que se libera lentamente por vía subcutánea (véase Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7: 623-645, 1995); como formulaciones de gel inyectables y biodegradables (véase, 25 por ejemplo, Gao Pharm. Res. 12: 857-863, 1995); o como microesferas para su administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49: 669-674, 1997). Ambas vías transdérmica e intradérmica proporcionan una administración constante durante semanas o meses.

**[0079]** Las formulaciones farmacéuticas de antagonistas de GR pueden proporcionarse como una sal y pueden 30 formarse con muchos ácidos, incluyendo, pero sin limitación clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos de lo que lo son las formas de base libre correspondientes. En otros casos, la preparación preferida puede ser un polvo liofilizado en histidina 1 mM-50 mM, sacarosa al 0,1%-2%, manitol al 2%-7% a un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, que se combina con tampón antes del uso.

**[0080]** 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 luz de un órgano. Las formulaciones para administración comprenderán comúnmente una solución del antagonista de GR (por 40 ejemplo, mifepristona) disuelto en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua y solución de Ringer, un cloruro sódico isotónico. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse asimismo ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables. Estas soluciones son estériles y generalmente están libres de materias indeseables. Estas formulaciones pueden esterilizarse por técnicas 45 de esterilización convencionales bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según sea necesario para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes tamponantes y de ajuste de pH, agentes de ajuste de la toxicidad, por ejemplo, acetato sódico, cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro cálcico, lactato sódico y similares. La concentración de antagonista de GR en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente basándose en los volúmenes de fluidos, 50 viscosidades, peso corporal y similares, de acuerdo con el modo de administración particular 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 55 disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución de 1,3-butanodiol.

**[0081]** En otra realización, las formulaciones de antagonista de GR de la invención pueden administrarse mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o experimentan endocitosis, es decir, empleando ligandos unidos al liposoma, o unidos directamente al oligonucleótido, que se unen a receptores proteicos de 60 membrana de superficie de la célula dando como resultado la endocitosis. Mediante el uso de liposomas, particularmente cuando la superficie del liposoma lleva ligandos específicos para células diana, o están dirigidos preferentemente de otro modo a un órgano específico, se puede centrar la administración 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. Determinación de regímenes de dosificación para antagonistas del receptor de glucocorticoides**

[0082] Los métodos de la invención aumentan la respuesta terapéutica a la TEC en un paciente, por ejemplo, mejorando el estado mental del paciente o disminuyendo los efectos secundarios asociados típicamente con la TEC. La cantidad de antagonista de GR adecuado para lograr esto se define como una "dosis terapéuticamente eficaz". El programa de dosificación y las cantidades eficaces para este uso, es decir, el "régimen de dosificación", dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el estado general de salud del paciente, el estado físico del paciente, la edad y similares. En el cálculo del régimen de dosificación para un paciente también se tiene en cuenta el modo de administración.

10

[0083] El régimen de dosificación también tiene en cuenta parámetros farmacocinéticos bien conocidos en la técnica, es decir, la velocidad de absorción, la biodisponibilidad, el metabolismo, el aclaramiento y similares de los antagonistas de GR (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; la última edición de Remington's, anteriormente). Por ejemplo, en un estudio, se excretó menos del 0,5% de la dosis diaria de mifepristona en la orina; el fármaco se unía considerablemente a la albúmina circulante (véase Kawai (1989) anteriormente). El estado de la técnica permite al clínico determinar el régimen de dosificación para cada paciente individual, antagonista de GR y enfermedad o afección tratada. Como ejemplo ilustrativo, las directrices proporcionadas a continuación para la mifepristona pueden usarse como orientaciones para determinar el régimen de dosificación, es decir, el programa de dosis y los niveles de dosificación, de cualquier antagonista de GR administrado cuando se ponen en práctica los métodos de la invención.

15

20

[0084] Pueden realizarse administraciones individuales o múltiples de formulaciones de antagonista de GR dependiendo de la dosificación y frecuencia según sea necesario y tolerado por el paciente. Las formulaciones deberían proporcionar una cantidad suficiente de agente activo, es decir, mifepristona, para tratar eficazmente la demencia. Por lo tanto, 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 al día. En una realización alternativa, se usan dosificaciones de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg por kg de peso corporal por paciente al día. Pueden usarse dosificaciones inferiores, particularmente cuando el fármaco se administra a un sitio anatómicamente apartado, tal como el espacio del líquido cefalorraquídeo (LCR), a diferencia de la administración por vía oral, en el torrente sanguíneo, en una cavidad corporal o en una luz de un órgano. Pueden usarse dosificaciones sustancialmente mayores en la administración tópica. Los métodos reales para preparar formulaciones de antagonista de GR administrables por vía parenteral serán conocidos o evidentes para los expertos en la materia y se describen en más detalle en publicaciones tales como Remington's, anteriormente. Véase también Nieman, en "Receptor Mediated Antisteroid Action," Agarwal, et al., eds., De Gruyter, Nueva York (1987).

30

35

[0085] Después de que un agente farmacéutico que comprende un antagonista de GR de la invención se haya formulado en un vehículo aceptable, puede ponerse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento con TEC. Para la administración de antagonistas de GR, dicho etiquetado incluiría, por ejemplo, instrucciones en relación con la cantidad, frecuencia y método de administración.

40

**C. Determinación de parámetros para la terapia TEC para su uso con antiglucocorticoides**

45

[0086] Usando los métodos de la presente invención, se aumentará la respuesta terapéutica a la TEC en un paciente. En algunas realizaciones de la invención, una respuesta terapéutica aumentada dará como resultado la administración de menos tratamientos con TEC. Por ejemplo, actualmente, se administran un promedio de 6-12 tratamientos para tratar un episodio depresivo agudo a una frecuencia de 2-3 tratamientos por semana. En una realización de la presente invención, menos tratamientos o tratamientos menos frecuentes pueden conseguir el "efecto terapéutico deseado", por ejemplo, un promedio de 3-10 tratamientos administrados a una frecuencia de 1-3 tratamientos cada dos semanas. En una segunda realización de la presente invención, los métodos de la presente invención pueden requerir el mismo número y frecuencia de tratamientos, pero el paciente puede tener un estado mental mejor que si el paciente se hubiera tratado con TEC solamente. En una tercera realización, el número y la frecuencia de los tratamientos puede continuar siendo el mismo pero los efectos secundarios asociados con la TEC pueden disminuirse, por ejemplo, un paciente puede presentar menos confusión. En una cuarta realización de la presente invención, los parámetros de la TEC pueden ajustarse. Por ejemplo, actualmente se usa una anchura de impulso de 0,5 a 2 ms, una frecuencia de 1-20 Hz y una duración de la convulsión de 15-120 segundos para administrar la corriente eléctrica a través del cerebro. Usando los métodos de la presente invención puede reducirse la anchura del impulso, puede reducirse la frecuencia y puede reducirse la duración de la convulsión. En una quinta realización, puede reducirse la intensidad eléctrica o la dosificación del estímulo del tratamiento con TEC.

50

55

60

[0087] El experto en la materia sabrá cómo determinar si un paciente tiene una respuesta terapéutica aumentada a la TEC, por ejemplo, examinando al paciente, y será capaz de ajustar el tratamiento con TEC consecuentemente.

**[0088]** Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en la presente memoria son únicamente con fines ilustrativos y que se sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos a los expertos en la materia.

EJEMPLOS

5

**Ejemplo 1: Tratamiento de una enfermedad mental con terapia con antiglucocorticoides seguida de TEC**

**[0089]** Un paciente que se estaba sometiendo a terapia con mifepristona no estaba mejorando significativamente. Posteriormente, el paciente se sometió a cuatro tratamientos de TEC bilateral mientras continuaba con la terapia con mifepristona. Antes del quinto tratamiento, el paciente mejoró radicalmente. Experimentó cierto deterioro de la memoria a corto plazo pero de otro modo no tuvo efectos secundarios por esta modalidad de tratamiento. Durante cada sesión de tratamiento, el paciente recibió entre 60 y 100 mg de metohexital y entre 60 y 80 mg de succinilcolina.

10 **[0090]** Para el primer tratamiento con TEC, al paciente se le administró un estímulo usando el dispositivo de TEC Thymatron al 35% con una duración de la convulsión por eeg de 45 segundos y una duración motora de 115 segundos. Después del primer tratamiento, el paciente era más capaz de organizar sus pensamientos y era capaz de entablar conversaciones más apropiadas. El segundo tratamiento también fue al 35%, pero la duración por eeg disminuyó a 61 segundos y no se detectó convulsión motora. Por consiguiente en el tercer tratamiento el ajuste de energía se aumentó hasta el 40% con una duración por eeg de 115 segundos y una duración motora de 91 segundos. Después del tercer tratamiento, el paciente tenía menos delirios somáticos, era capaz de comprender un texto escrito y de entablar más fácilmente una conversación. En el cuarto tratamiento no se observó convulsión al 40% ni al 45%. Una tercera estimulación al 70% dio como resultado una duración motora de 33 segundos y una duración por eeg de 84 segundos.

25

## REIVINDICACIONES

1. Un antagonista específico del receptor de glucocorticoides (GRA) para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") en un paciente que tiene una enfermedad susceptible a TEC, en el que el paciente no responde a terapia con GRA.
2. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 1, en el que una respuesta terapéutica aumentada a la TEC se mide por una reducción en los efectos secundarios asociados con la TEC.
3. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 2, en el que los efectos secundarios asociados con la TEC son taquicardia, arritmia auricular, arritmia ventricular, hipertensión, asistolia, dolor muscular, fatiga, cefaleas, náuseas, amnesia o confusión.
4. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 1, en el que una respuesta terapéutica aumentada a la TEC se mide por una reducción en el número, la duración o la frecuencia de los tratamientos con TEC necesarios para conseguir un efecto terapéutico deseado.
5. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 1, en el que una respuesta terapéutica aumentada a la TEC se mide por una reducción de la intensidad eléctrica o la dosificación de estímulos del tratamiento con TEC necesaria para conseguir un efecto terapéutico deseado.
6. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en depresión melancólica, depresión mayor psicótica, manías, esquizofrenia y catatonía.
7. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad es depresión melancólica.
8. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad es depresión mayor psicótica.
9. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad es una manía.
10. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad es esquizofrenia.
11. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad es catatonía.
12. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el GRA específico comprende un esqueleto esteroideo con al menos un resto que contiene fenilo en la posición 11 del esqueleto esteroideo.
13. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el GRA específico comprende mifepristona.
14. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el GRA específico se administra antes del tratamiento con TEC.
15. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el GRA específico se administra a una proporción de 2-20 mg por kilogramo de peso corporal al día durante 15 días antes del tratamiento con TEC.
16. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el GRA específico se administra a una proporción de 2-20 mg por kilogramo de peso corporal al día durante 7 días antes del tratamiento con TEC.
17. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el GRA específico se administra a una proporción de 600 mg al día durante cuatro días antes del tratamiento con TEC.

18. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el GRA específico se administra el día del tratamiento con TEC.

5 19. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el GRA específico se administra hasta 4 horas antes del tratamiento con TEC.

20. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el GRA específico se administra por vía oral.

10

21. El GRA específico para su uso en el aumento de la respuesta terapéutica a la terapia electroconvulsiva ("TEC") de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el GRA específico se administra por vía transdérmica.

15 22. Uso de un antagonista específico del receptor de glucocorticoides (GRA) en la fabricación de un medicamento para aumentar la respuesta terapéutica a la TEC en un paciente que tiene una enfermedad susceptible a TEC, en el que el paciente, la respuesta terapéutica, la enfermedad, el GRA específico y/o la formulación son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

## REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

## Documentos de patentes citados en la descripción

- 10
- WO 9917779 A [0002]
  - US 4368085 A [0006]
  - US 5929058 A [0007] [0066]
  - US 4296206 A [0007] [0055] [0064]
- 15
- US 4386085 A [0007] [0054] [0063] [0064]
  - US 4447424 A [0007] [0064]
  - US 4477445 A [0007] [0064]
  - US 4519946 A [0007] [0064]
- 20
- US 4540686 A [0007] [0064]
  - US 4547493 A [0007] [0064]
  - US 4634695 A [0007] [0064]
  - US 4634696 A [0007] [0064]
- 25
- US 4753932 A [0007] [0064]
  - US 4774236 A [0007] [0064]
  - US 4808710 A [0007] [0064]
  - US 4814327 A [0007] [0064]
- 30
- US 4829060 A [0007] [0064]
  - US 4861763 A [0007] [0064]
  - US 4912097 A [0007] [0054] [0064]
  - US 4921638 A [0007] [0064]
- 35
- US 4943566 A [0007] [0064]
  - US 4954490 A [0007] [0064]
  - US 4978657 A [0007] [0064]
  - US 5006518 A [0007] [0064]
- US 5043332 A [0007] [0064]
  - US 5064822 A [0007] [0064]
  - US 5073548 A [0007] [0064]
  - US 5089488 A [0007] [0064]
  - US 5089635 A [0007] [0064]
  - US 5093507 A [0007] [0064]
  - US 5095010 A [0007] [0064]
  - US 5095129 A [0007] [0064]
  - US 5132299 A [0007] [0064]
  - US 5166146 A [0007] [0064]
  - US 5166199 A [0007] [0064]
  - US 5173405 A [0007] [0064]
  - US 5276023 A [0007] [0064]
  - US 5380839 A [0007] [0064]
  - US 5348729 A [0007] [0064]
  - US 5426102 A [0007] [0064]
  - US 5439913 A [0007] [0064]
  - US 5616458 A [0007] [0064]
  - US 5696127 A [0007] [0008] [0065] [0066]
  - US 6051573 A [0008]
  - WO 9619458 A [0008] [0064]
  - US 5606021 A [0065] [0066]
  - US 5215916 A [0065]
  - US 5071773 A [0065]

40

## Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- 45
- Datto. *Depression and Anxiety*, 2000, vol. 12, 130-134 [0002]
  - Fogg-Waberski et al. *Connecticut Medicine*, 2000, vol. 64, 335-337 [0002]
  - Wijeratne et al. *Medical Journal of Australia*, vol. 171, 250-254 [0002]
- 50
- Folk et al. *The Journal of ECT*, 2000, vol. 16 (2), 157-170 [0002]
  - Agarwal et al. Glucocorticoid antagonists. *FEBS Lett.*, 1987, vol. 217, 221-226 [0006]
- 55
- Evans et al. *Endocrin.*, 2000, vol. 141, 2294-2300 [0008]
  - Olfoen et al. *Am. J. Psych*, 1998, vol. 155, 22-24 [0025]
  - Schatzberg. *Am. J. Psychiatry*, 1992, vol. 149,
- 60
- Lefebvre. *J. Steroid Biochem.*, 1989, vol. 33, 557-563 [0052]
  - Agarwal. *FEBS*, 1987, vol. 217, 221-226 [0053]
  - Bocquel. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 1993, vol. 45, 205-215 [0054]
  - Te6tsch. *Steroids*, 1981, vol. 38, 651-665 [0054]
  - Simons. *J. Steroid Biochem.*, vol. 24, 25-32 1986 [0055]
  - Mercier. *J. Steroid Biochem.*, 1986, vol. 25, 11-20 [0055]
  - Rousseau. *Nature*, 1979, vol. 279, 158-160 [0056]
  - Wynne. *Endocrinology*, 1980, vol. 107, 1278-1280 [0057]
  - Amour. *Int. J. Pept. Protein Res.*, 1994, vol. 43, 297-304 [0059]

- 733-745 [0031]
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, 1994 [0031]
  - 5 • Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI. Williams & Wilkins, 1995, vol. 1, 621-627 [0031]
  
  - **Murray.** *J. of Computer Aided Molec. Design*, 1995, vol. 9, 381-395 [0059]
  - 10 • **Bohm.** *J. of Computer-Aided Molec. Design*, 1996, vol. 10, 265-272 [0059]
  - **Chorev.** *TibTech*, 1995, vol. 13, 438-445 [0059]
  - **Granner.** *Meth. Enzymol.*, 1970, vol. 15, 633 [0061]
  - 15 • **Shirwany.** *Biochem. Biophys. Acta*, 1986, vol. 886, 162-168 [0061]
  - **Choi et al.** *Steroids*, 1992, vol. 57, 313-318 [0062]
  - **Alexandrova et al.** *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1992, vol. 41, 723-725 [0062]
  - 20 • **Jones.** *Biochem J.*, 1982, vol. 204, 721-729 [0062]
  - **Daune.** *Molec. Pharm.*, 1977, vol. 13, 948-955 [0063]
  - 25 • **Bocquel et al.** *J. Steroid Biochem Molec. Biol.*, 1993, vol. 45, 205-215 [0066]
  - Remington's Pharmaceutical Sciences. Maack Publishing Co [0068]
  - **Minto.** *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, vol. 281, 93-102 [0073]
  - 30 • **Rohatagi.** *J. Clin. Pharmacol.*, 1995, vol. 35, 1187-1193 [0076]
  - **Tjwa.** *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1995, vol. 75, 107-111 [0076]
  - 35
- **de Bont.** *Bioorganic & Medicinal Chem.*, 1996, vol. 4, 667-672 [0059]
  - **van Breemen.** *Anal Chem*, 1997, vol. 69, 2159-2164 [0059]
  - **Lam.** *Anticancer Drug Des*, 1997, vol. 12, 145-167 [0059]
  
  - **Rao.** *J. Biomater Sci. Polym. Ed.*, 1995, vol. 7, 623-645 [0078]
  - **Gao.** *Pharm. Res.*, 1995, vol. 12, 857-863 [0078]
  - **Eyles.** *J. Pharm. Pharmacol.*, 1997, vol. 49, 669-674 [0078]
  - **Al-Muhammed.** *J. Microencapsul.*, 1996, vol. 13, 293-306 [0081]
  - **Chonn.** *Curr. Opin. Biotechnol.*, 1995, vol. 6, 698-708 [0081]
  - **Ostro.** *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1989, vol. 46, 1576-1587 [0081]
  - **Hidalgo-Aragones.** *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1996, vol. 58, 611-617 [0083]
  - **Groning.** *Pharmazie*, 1996, vol. 51, 337-341 [0083]
  - **Fotherby.** *Contraception*, 1996, vol. 54, 59-69 [0083]
  - **Johnson.** *J. Pharm. Sci.*, 1995, vol. 84, 1144-1146 [0083]
  - **Rohatagi.** *Pharmazie*, 1995, vol. 50, 610-613 [0083]
  - **Brophy.** *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1983, vol. 24, 103-108 [0083]
  - **Nieman et al.** Receptor Mediated Antisteroid Action. De Gruyter, 1987 [0084]