

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 244**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2007 E 07824794 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **02.09.2009 EP 2094254**

54 Título: **Tratamiento de la caquexia**

30 Prioridad:

05.12.2006 GB 0624282

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

11.02.2013

73 Titular/es:

**PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
PO Box 10972 Billericay
Essex CM12 2BS, GB**

72 Inventor/es:

CAVALLA, DAVID

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 244 T3

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

DESCRIPCIÓN

TRATAMIENTO DE LA CAQUEXIA

5 **[0001]** La presente invención pertenece al ámbito de los compuestos o los métodos para el tratamiento de la caquexia.

10 **[0002]** La caquexia aparece en muchas enfermedades en fase terminal como el cáncer, la insuficiencia cardíaca, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal, la apoplejía, la artritis reumatoide, las quemaduras graves y el VIH o SIDA. También aparece debido al envejecimiento.

[0003] Aproximadamente el 30% de los pacientes sufren caquexia en EPOC, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática e insuficiencia renal graves, y en la insuficiencia cardíaca y el SIDA, la proporción se acerca más al 10%.

15 **[0004]** La caquexia aparece aproximadamente en el 50% del total de pacientes con cáncer, y puede ser un resultado directo de la enfermedad o una consecuencia del tratamiento. Se considera que la caquexia puede interferir en la radioterapia o la quimioterapia y que su tratamiento puede mejorar los resultados y proporcionar una sensación de bienestar para los pacientes y sus familias.

20 **[0005]** La caquexia se ha descrito como un estado debilitante relacionado con la pérdida de peso involuntaria (Uomo et al, J Pancreas (Online) 2006; 7(2):157-162), aunque aún no existe una definición formal convenida. Fearon et al (Am J Clin Nutr 2006; 83: 1345-50) afirma:

25 **[0006]** «Los pacientes con caquexia avanzada se caracterizan por anorexia, saciedad precoz, pérdida de peso extrema, debilidad, anemia, y edema... En relación a la aprobación de nuevos terapéuticos para la caquexia, las autoridades reguladoras sugieren que es importante no solo mostrar la eficacia de un estado nutricional mejorado como la masa corporal magra (MCM), sino también el estado funcional como es el estado de rendimiento. ... Una función física deficiente en la caquexia puede estar relacionada con muchos factores, incluidos la pérdida de masa corporal, el abastecimiento de sustrato reducido (ingesta de alimentos) o el esfuerzo volicional reducido (fatiga o depresión); todos los cuales se han relacionado, al menos en parte, con los efectos de una inflamación sistémica».

35 **[0007]** Aunque con frecuencia se ha asociado a una enfermedad crónica, la caquexia no siempre está tan relacionada, y también se presenta en ausencia de una enfermedad subyacente. Cuando se manifiesta, el tratamiento de la enfermedad

subyacente no tratará la caquexia necesariamente. La caquexia en sí tiene una importancia pronóstica en el contexto del cáncer (Dewys WD et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med 1980; 69: 491-7) y en el de la insuficiencia cardíaca (Steinborn C, Anker SD, Basic Appl Myol 13 (4): 191-201, 2003); por lo tanto, el tratamiento de la caquexia es de utilidad médica, independientemente de la existencia de una enfermedad subyacente. La caquexia no se trata de manera eficaz con una intervención nutricional, y de ese modo difiere de los desórdenes alimenticios como la anorexia. De manera típica, la caquexia también implica una pérdida de músculo desproporcionada, mientras que la inanición al principio conlleva la pérdida de grasa (Morley JE et al, Am J Clin Nutr 2006; 83: 735-43).

[0008] Además de la pérdida de peso, la caquexia se asocia a la fatiga, la debilidad, la náusea, la disminución del estado de rendimiento y la angustia psicológica debido a cambios en la imagen corporal. Los tratamientos utilizados o probados incluyen progestinas, corticosteroides, metoclopramida, carmabinoides, talidomida, melatonina, clenbuterol, esteroides anabólicos, ácidos grasos omega 3 y AINE.

[0009] La presente invención proporciona (S)-pindolol o sales del mismo para su uso en el tratamiento de la caquexia.

[0010] De acuerdo con la presente invención, el (S)-pindolol [también conocido como (-)-pindolol, S(-)-pindolol, S(-)-1-(1H-indol-4-iloxi)-3-(1-metiletilamino) propan-2-ol], que tiene afinidad con los receptores beta adrenérgicos y los receptores 5-HT_{1a}, posee efectos beneficiosos en las personas que padecen caquexia.

[0011] Se considera que los compuestos preferidos reducen la alteración de la presión arterial en comparación con un beta-bloqueante convencional, que reduce la presión arterial. También se considera que los compuestos preferidos reducen la fatiga.

[0012] Se ha afirmado que los agonistas de los receptores adrenérgicos son útiles para el tratamiento de la caquexia de acuerdo con la EP99947762. Esta patente hace referencia a un método de tratamiento de la pérdida de peso debida a una enfermedad subyacente mediante la administración de un agente que reduce la actividad del sistema nervioso simpático. WO2006102476 describe combinaciones de antagonistas beta-adrenérgicos y de agentes antiinflamatorios como los AINE (agentes antiinflamatorios no esteroideos). Las formas racémicas de pindolol y propranolol se mencionan de manera específica en esas patentes, aunque no se indica la utilidad de los enantiómeros.

[0013] Scholz, Schwabe: «Taschenbuch Arzneibehandlung» 2005, Springer-

Verlag, Berlín Heidelberg proporciona información sobre los mecanismos de acción del bisoprolol y el pindolol.

[0014] Como se empleó aquí, y como sería entendido por la persona experta en la materia, las formas enantioméricas de racematos hacen referencia a composiciones que consisten sustancialmente en un único isómero, es decir, libre sustancialmente del otro isómero, conteniendo al menos un 90% de ese único isómero, o preferentemente al menos un 95% de ese único isómero, o más preferentemente al menos un 98% de ese único isómero.

[0015] El pindolol y el propranolol se usan en el tratamiento de la hipertensión y de la angina en forma de las sustancias racémicas RS pindolol y RS propranolol debido, principalmente, a la actividad de los receptores beta-adrenérgicos. Las propiedades farmacológicas de la forma R- del pindolol se diferencian de las del S-enantiómero. Además de la afinidad para receptores beta-adrenérgicos, el (S)-pindolol también tiene afinidad para los receptores 5-HT_{1a} a en un rango de dosis similar. Recientemente se ha informado (WO2006030306) que el (S)-pindolol no produce ninguna alteración en la presión arterial en la mayoría de los sujetos sanos, mientras que una dosis similar de pindolol racémico ocasionó una reducción de la presión arterial diastólica. De ese modo, (S) pindolol se comporta de manera diferente a un beta-bloqueante convencional, que reduce la presión arterial.

[0016] El (S)-propranolol interactúa enantioselectivamente con el receptor 5HT_{1a} (J. Pharmacol. 39, 664-666, (1987)), y las pruebas funcionales han confirmado que el (S)-propranolol, pero no el (R)- propranolol, bloqueaba los efectos inhibidores de los agonistas 5-HT_{1a} en la descarga neuronal del rafe dorsal (Eur J Pharmacol. 1986 Sep 9; 128 (3): 2 95-8). Los diferentes efectos del (S)-propranolol y el (R)-propranolol se han observado en experimentos sobre flujo sanguíneo del antebrazo (J Cardiovasc Pharmacol. 1995 Feb; 25 (2): 268-72).

[0017] La presente invención utiliza (S)-pindolol como sales del mismo para interactuar con los receptores beta-adrenérgicos y con los receptores 5-HT_{1a} y como resultado para proporcionar los medios para el tratamiento de la caquexia, mientras se evita un efecto secundario común de los antagonistas beta-adrenérgicos, concretamente la fatiga. La invención además utiliza (S)-pindolol como sales del mismo para interactuar con los receptores beta-adrenérgicos y con los receptores 5-HT_{1a} para estimular el aumento de peso, o reducir o prevenir la pérdida de peso en pacientes que

sufren enfermedades crónicas que incluyen, pero no se limitan a, el cáncer, la insuficiencia cardíaca, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal, la apoplejía, la artritis reumatoide, las quemaduras graves y el VIH o SIDA entre otras, mientras se evita un efecto secundario común de los antagonistas beta-adrenérgicos, concretamente la fatiga.

[0018] Uno de los efectos secundarios de los antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos es la fatiga. Éste es un problema específico de la caquexia que se manifiesta en situaciones graves como el cáncer, la insuficiencia cardíaca y demás. Por ejemplo, la terapia de los antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos continúa infrutilizada en pacientes con insuficiencia cardíaca a pesar de que se han probado sus propiedades beneficiosas sobre la mortalidad. La reticencia a prescribir estos agentes puede derivarse de la preocupación de que se asocien a síntomas de fatiga. De acuerdo con Ko et al (JAMA 2002; 288: 351-7), se ha hallado un aumento del 15% de los síntomas de fatiga registrados en matrices de insuficiencia cardíaca que han sido tratadas con antagonistas de receptores beta-adrenérgicos.

[0019] Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de la caquexia en comparación con otros fármacos que actúan únicamente como antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos porque, por ejemplo en los humanos, la fatiga no aumenta o en algunos casos puede reducirse, mientras la eficacia contra pérdida de peso caquética se mantiene. Preferentemente, se reduce la fatiga en el paciente tratado.

[0020] Los compuestos de la invención también pueden ser eficaces contra la caquexia si no produce un efecto en la presión arterial, por ejemplo en los humanos, o en el paciente tratado. Esto resulta importante en el contexto de pacientes con cáncer, que con frecuencia tienen una disfunción del sistema nervioso autónomo.

[0021] Para los pacientes con cáncer, la fatiga también puede ser un factor limitante para la tolerancia de la radioterapia o la quimioterapia. La mejora de la fatiga puede permitir, por tanto, un tratamiento contra el cáncer más efectivo. Se prevé que los compuestos de la invención son particularmente beneficiosos para el tratamiento de pacientes con cáncer caquético que sufren fatiga relacionada con el cáncer.

[0022] La fatiga en general es una dolencia común; sin embargo, es uno de los términos más difíciles de definir, y síntoma de multitud de enfermedades.

[0023] La patente US 6.855.729 propone el (S)- y R(S)-pindolol para el tratamiento de la fibromialgia y de los síndromes relacionados con fatiga crónica. En

esta manifestación de fatiga, una evaluación diagnóstica convencional no revela una anomalía estructural o bioquímica. Los intentos de esclarecer la fisiopatología han producido hallazgos contradictorios, y se ha expuesto una amplia gama de teorías. En comparación, la fatiga encontrada juntamente con enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca, el cáncer, la EPOC, la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal y el SIDA representa un fenómeno asociado, al menos en parte, con una anomalía bien definida.

[0024] La heterogeneidad fisiopatológica de la enfermedad sostiene una variedad de propuestas terapéuticas para la fatiga donde un agente que es útil en un tipo de fatiga, no lo es necesariamente en otro tipo. Los tratamientos para la fatiga en general han incluido suplementos de hierro para la anemia, medicación y recursos para tratar la apnea del sueño, medicación para controlar el azúcar en sangre, medicación para el tiroides, antibióticos para controlar infecciones y vitaminas.

[0025] Aunque la fatiga es uno de los síntomas más comunes del cáncer así como de la insuficiencia cardíaca, pocos fármacos son eficaces para tratarla en este contexto. Los psicoestimulantes pueden proporcionar un sentimiento de bienestar, disminución de la fatiga y aumento de apetito. Sin embargo, estos fármacos también pueden ocasionar insomnio, euforia y cambios de humor. Además, altas dosis y un uso prolongado pueden ocasionar una pérdida de apetito, pesadillas, insomnio, euforia, comportamiento paranoide, y posiblemente problemas cardíacos.

[0026] Como se usa en esta invención, la dosis habitual de (S)-pindolol o sales del mismo será de entre 2,5 mg a 50 mg diarios en una única dosis o en varias, dependiendo de la respuesta terapéutica y la forma farmacéutica.

[0027] Varias presentaciones farmacéuticas incluyendo (pero no limitadas a) los comprimidos, las cápsulas, las soluciones y las suspensiones orales y las soluciones parenterales entre otras son posibles. También se incluyen las formulaciones farmacéuticas para uso oral en las que la sustancia activa se libera de manera más lenta y controlada, de tal modo que el tratamiento pueda administrarse con menos frecuencia.

[0028] La invención está destinada para uso en el tratamiento de mamíferos, incluidos los humanos.

[0029] La capacidad del pindolol para tratar enfermedades gastrointestinales se ha probado clínicamente como se describe en las patentes US 5.324.738 y US 5.403.848.

Ejemplo

[0030] Las células portadoras del hepatoma ascítico Yoshida AH-130 (10^8 células) se han inoculado en ratas Wistar macho de 180-200 g. De manera alternativa, los animales reciben solamente inyección de solución salina (simulada). Los animales están alojados en grupos de tres. El día después de la inoculación se distribuyen los animales de manera aleatoria en varios grupos, y luego reciben tratamiento dos veces al día con el placebo o con compuestos durante un periodo de hasta 17 días. Los parámetros principales del estudio incluyen la evaluación del peso corporal, la composición corporal, (con y sin tumor) y la supervivencia. El peso de los órganos se evalúa al final del estudio (o tras la muerte) como un parámetro secundario. Además, la actividad locomotora se usa para evaluar la fatiga mediante el sistema Supermex (Muromachi, Tokio, Japón) durante un periodo de 24 horas en jaulas en las que los animales están ubicados de manera individual (jaula tipo 3); los datos perdidos (si debidos a muerte) se consideran como actividad 'cero'; se ha realizado de forma adicional un análisis de sensibilidad sin los puntos imputados. También se ha medido la ingesta de comida.

[0031] Los resultados se han expresado como promedio \pm el error estándar del promedio al final del estudio excepto donde se menciona lo contrario. Las dosis representan la dosis total diaria proporcionada a través de una sonda nasogástrica.

	Placebo	Bisoprolol 5 mg/kg/d	Bisoprolol 50 mg/kg/d	S-pindolol 0,3 mg/kg/d	S-pindolol 3 mg/kg/d
n	24	14	14	10	10
Peso corporal sin tumor (g)	167,92 \pm 8,05	202,0 \pm 16,04	159,18 \pm 9,64	178,89 \pm 17,04	215,10 \pm 19,89
Aumento de peso sin tumor (g)	-26,46 \pm 7,72	-5,46 \pm 15,95	-30,30 \pm 10,95	-8,50 \pm 19,19	17,30 \pm 20,08

Tejido magro sin tumor (g)	132,32 ± 6,27	158,10 ± 11,86	124,77 ± 7,17	152,37 ± 15,47	171,99 ± 15,92
Aumento de tejido magro sin tumor (g)	-18,45 ± 6,11	-1,38 ± 11,31	-28,96 ± 6,64	-1,17 ± 15,84	18,90 ± 16,06
Ingesta de alimentos, día 11	7,83 ± 1,28	16,00 ± 3,07	9,94 ± 2,10	7,75 ± 5,22	15,33 ± 3,84
Actividad locomotora (24h), día 11	320 ± 46	315 ± 58	277 ± 39	361 ± 38	368 ± 50

[0032] Los resultados muestran claramente que el S-pindolol es capaz de reducir la pérdida de peso caquética en un modelo animal de caquexia por cáncer, a la vez que tiene efectos positivos en la actividad locomotora, como marcador de fatiga, y también reduce el peso del tumor. En comparación, un bisoprolol estándar bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos se encuentra entre neutro a negativo respecto a la actividad locomotora.

Reivindicaciones

1. Uso de (S)-pindolol o sales del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la caquexia.

5 2. (S)-pindolol o sales del mismo para uso en el tratamiento de la caquexia.

10 3. El uso de (S)-pindolol o sales del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la caquexia se debe a envejecimiento, cáncer, insuficiencia cardíaca, EPOC, insuficiencia hepática, cirrosis hepática, apoplejía, artritis reumatoide, quemaduras graves, insuficiencia renal o VIH o SIDA.

15 4. El uso de (S)-pindolol o sales del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la caquexia se encuentra en ausencia de una enfermedad crónica diagnosticada.

20 5. El uso de (S)-pindolol o sales del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el medicamento, (S)-pindolol o sales del mismo es para administración como comprimido, cápsula, solución oral o suspensión oral.

25 6. El uso de (S)-pindolol o sales del mismo para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el medicamento, (S)-pindolol o sales del mismo es para administración como una formulación farmacéutica oral en la que el (S)-pindolol o las sales del mismo se liberan de manera lenta y controlada al utilizarlo.