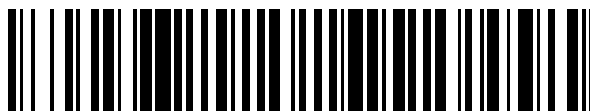


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 020**

51 Int. Cl.:

A61K 38/18 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2005 E 05812341 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 1793842**

54 Título: **Tratamiento para fatiga relacionada con el cáncer**

30 Prioridad:

17.09.2004 US 610737 P

19.11.2004 US 629483 P

14.09.2005 US 225997

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2014

73 Titular/es:

TRH THERAPEUTICS LLC (100.0%)

2366 NW Pettygrove Street

Portland, OR 97210, US

72 Inventor/es:

WINOKUR, ANDREW;

PRANGE, ARTHUR JERGEN JR. y

YARBROUGH, GEORGE GIBBS

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 452 020 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 para fatiga relacionada con el cáncer.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de trastornos metabólicos, inmunológicos y del sistema nervioso central que se presentan como fatiga grave y persistente en pacientes que padecen y/o tratados para enfermedades neoplásicas.

La fatiga relacionada con el cáncer (FRC) es el síntoma adverso más extendido relacionado con el cáncer y terapia para el cáncer. En un estudio reciente, pacientes con cáncer informaron que la fatiga es el síntoma más angustioso asociado a su cáncer y tratamiento para el cáncer (Richardson y col., 1995). La FRC es un trastorno multicausal, multidimensional y complejo y de ahí que sea difícil de describir para pacientes, sus familias e incluso para los personales sanitarios (Portenoy y col., 1999). A pesar de estas complejidades y dificultades, se ha hecho progreso considerable en diferenciar FRC de otras formas de fatiga que pueden experimentar los individuos sanos (Stone y col., 2000). La FRC puede definirse mejor como una sensación inusual y persistente de cansancio que puede producirse con cáncer y terapia para el cáncer (Atkinson y col., 2000). La FRC puede afectar tanto a la capacidad física como mental, y no se alivia por descanso. Es más grave, más consumidora de energía, de mayor duración y más continua que otras formas de fatiga (Glaus y col., 1996). La FRC interfiere con el funcionamiento usual y tiene un efecto devastador sobre casi todos los aspectos de la vida de los pacientes. Tiene un efecto generalizado sobre la motivación. Adicionalmente, se dificulta el ocuparse de y completar una tarea. La característica más inusual de FRC es que no es aliviada por descanso o sueño adicional (Holly, 2000). Para la mayoría de los pacientes con cáncer, la FRC es muy diferente de algo que hayan experimentado previamente. La mayoría de los actuales tratamientos farmacológicos y no farmacológicos ofrecidos por profesionales sanitarios se basan en pruebas anecdóticas.

Como los tratamientos para el cáncer novedosos y más eficaces han conducido a supervivencia más larga, la FRC y las cuestiones relacionadas con la calidad de vida han tomado un papel protagonista ya que la fatiga se ha vuelto más intensa y angustiosa (Curt y col., 2000). Se han desarrollado instrumentos de selección mejores y más sensibles tales como el breve inventario de la fatiga (BFI) para identificar FRC (Mendoza y col., 1999). Por tanto, ahora están disponibles amplios instrumentos tales como el inventario de fatiga multidimensional (MFI) para evaluar la compleja sintomatología de FRC (Smets y col., 1995 y Smets y col., 1996).

Estudios que examinan la prevalencia de fatiga entre pacientes con cáncer de mama han encontrado que hasta el 99 % experimentan algún nivel de fatiga durante el transcurso de la radioterapia y/o quimioterapia, y más del 60 % valoran su nivel de fatiga como de moderado a grave (Stone y col., 1994). Los estudios también han mostrado que la intensidad y duración de la fatiga experimentada por pacientes con cáncer de mama que están recibiendo tratamiento es significativamente superior a la experimentada por controles sanos (Irvine y col., 1994). Cada vez hay más pruebas que sugieren que la fatiga puede persistir durante meses o incluso años después de completarse el tratamiento para el cáncer de mama, particularmente entre pacientes que han recibido quimioterapia adyuvante (de Jong y col., 2002). Las pruebas también sugieren que años después del diagnóstico y tratamiento, la fatiga continúa ejerciendo un impacto negativo sobre la calidad de vida global entre supervivientes al cáncer de mama y produce mayor interferencia con el funcionamiento diario en supervivientes que en controles sanos (Dow y col., 1996). Los pacientes con cáncer de próstata han informado altas tasas similares de fatiga con o sin tratamiento (Kunkel y col., 2000).

Cinco factores se correlacionan altamente con FRC: anemia, hipotiroidismo, dolor, alteraciones del sueño y sufrimiento emocional (Mock y col., 2001). El sufrimiento emocional oscila de estrés, depresión menor e inquietud a síntomas que cumplen criterios para trastorno depresivo mayor o un trastorno de ansiedad identificable (Valentine & Myers, 2001). Los estudios han mostrado que el dolor, alteración del sueño y depresión están positivamente correlacionados con FRC. Sin embargo, esta relación no implica causalidad. Varios estudios fracasaron en encontrar una relación causa-efecto significativa entre estos factores y el desarrollo de FRC. Visser y Smets (1998) fracasaron en encontrar una relación tal entre depresión y fatiga en pacientes tratados con radioterapia, aunque ambos síntomas predijeron disminución de la calidad de vida. En un estudio realizado por Bower y col. (2000), dolor, depresión y alteración del sueño predijeron fuertemente fatiga en supervivientes al cáncer de mama, pero el estudio fracasó en encontrar una relación causa-efecto para cualquiera de las tres variables.

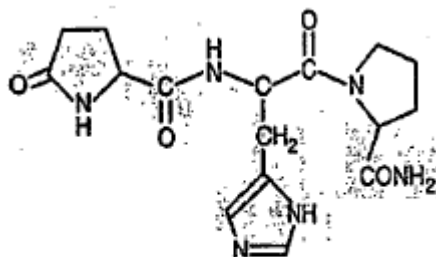
Estos hallazgos enfatizan el hecho de que la FRC sea probablemente una entidad independiente y puede seguir siendo resistente al tratamiento después de tratamiento adecuado de otros síntomas. Los resultados de los estudios citados anteriormente sugieren que varios de estos factores están interrelacionados en una red de síntomas con fatiga y pueden tener mecanismos fisiológicos/bioquímicos comunes o solapantes (de Jong y col., 2002). Mecanismos básicos de FRC pueden dividirse arbitrariamente en dos componentes principales: mecanismos periféricos que conducen a desequilibrio de energía y mecanismos centrales que engloban cambios en la función de los ejes hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA e)/ hipotalámico-hipofisario-tiroides (HPT), además de cambios intrínsecos en el circuito neural subyacentes a fatiga y activación (Gutstein, 2001). Los procedimientos que conducen

a equilibrio de energía negativa son bastante diversos.

Estudios recientes implican una función para la desregulación del eje HPA (especialmente cortisol) y para ciertas citocinas proinflamatorias endógenas (IL-1, IL-6, IFN, TNF) anormalmente producidas en muchos cánceres/tratamientos para el cáncer (Kurczok, 2001). Greenberg y col. (1993) informaron de un aumento significativo en el nivel de fatiga y niveles de interleucina-1 (IL-1) beta entre pacientes con cáncer de próstata en la fase aguda de radioterapia. Bower y col. (2002) examinaron marcadores sensibles seleccionados de actividad inflamatoria en supervivientes al cáncer de mama. Estos marcadores incluyeron antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1ra), receptor tipo II del factor de necrosis tumoral soluble (TNF-RII) y neopterina. El nivel de IL-1ra se correlaciona altamente con el nivel de IL-1; los niveles de TNF-RII se correlacionan con niveles de TNF-alfa y reflejan la actividad de TNF-alfa. La neopterina es secretada por macrófagos activados, la fuente primaria de actividad proinflamatoria. Las supervivientes al cáncer de mama fatigadas tuvieron niveles significativamente mayores de estos marcadores de actividad proinflamatoria y menores niveles en suero de cortisol que el grupo no fatigado.

El eje HPT y TRH

En 1969, los grupos conducidos por R Guillemin y A Schally anunciaron independientemente que la sustancia hipotalámica que hacía que la glándula pituitaria anterior liberara hormona estimulante de la tiroides es L-piroglutamil-L-histidil-L-prolina-amida (pGlu-His-ProNH₂). Basándose en esta actividad biológica, el tripéptido se conoce como hormona liberadora de tirotrópina (TRH).



TRH

Hay casi 14.000 publicaciones sobre la TRH en la base de datos PubMed solo, que informan de un conjunto ampliamente diverso de hallazgos fisiológicos. La amplitud y alcance de estos informes son tanto sorprendentes como confusos. La administración de TRH a animales de laboratorio produce un espectro totalmente inesperado de efectos biológicos extrahipotalámicos. Quizás los efectos más únicos de TRH residan en sus acciones 'analépticas' para compensar la sedación y efectos depresores del comportamiento de prácticamente todas las clases de fármacos, que incluyen alcohol, anestésicos generales y otros fármacos psicoactivos. La TRH incluso activará animales en hibernación. En cambio, la TRH tiene acciones en la dirección opuesta de estos efectos de alerta activadora que incluyen actividades anticonvulsivas y antiangustia. Y de forma interesante, la TRH tiene poca actividad demostrable en animales experimentales normales. Se encontró que la TRH tenía efectos antidepresores definidos, no obstante breves, en pacientes con depresión unipolar mayor. Estos hallazgos, confirmados por muchos pero no todos los investigadores, más que cualesquier otros, proporcionaron la base para el posterior interés en tanto la neurofarmacología básica como clínica de TRH.

Una hipótesis unificadora propuesta para estos diversos hallazgos sugirió que TRH funciona como sustancia 'ergotrópica' endógena para elevar y mantener la activación del SNC y vigilia. Aunque la TRH tiene propiedades de alerta, activadoras y analépticas, esta hipótesis fracasó en explicar los evidentes efectos dependientes del estado de TRH. Así, la TRH tiene pocos efectos en sujetos normales y en algunas circunstancias TRH puede producir efectos tropotróficos para reducir la excitabilidad del SNC. Para explicar todas las propiedades de TRH se propuso recientemente que la función principal de TRH era promover la homeostasis por normalización dependiente del estado de actividad del SNC y la actividad del sistema nervioso autónomo. Los puntos anteriores junto con observaciones relacionadas se detallan en Gary y col., The thyrotropin-releasing hormone (TRH) hypothesis of homeostatic regulation: implications for TRH-based therapeutics. J Pharmacol Exp Ther. 2003 May; 305(2): 410-6. (Epub 2003 Feb 20). Esta hipótesis está de acuerdo con la función tradicional de TRH como regulador de la homeostasis metabólica mediante sus efectos sobre el sistema tiroideo.

La TRH por sí misma es un candidato a fármaco pobre debido a que, al igual que todos los péptidos, es escasamente absorbida, rápidamente degradada por peptidasas y tiene una semivida en plasma de aproximadamente cinco minutos. Su corta semivida dificulta interpretar resultados negativos. Por consiguiente, la TRH administrada periféricamente ha limitado la capacidad para llegar al sistema nervioso central para producir sus efectos conductuales. Sin embargo, hay muchos informes de TRH, además de análogos de TRH metabólicamente estables, y profármacos de los mismos, que se describen como útiles en numerosos trastornos del SNC.

Desarrollos informados

Ocasionalmente, el profesional clínico puede identificar una causa reversible de fatiga para la que hay un tratamiento fácilmente disponible (por ejemplo, eritropoyetina para fatiga relacionada con anemia). La anemia, hipotiroidismo, anomalías de electrolitos (hipomagnesemia, hipocalcemia) son algunas de las causas médicamente reversibles de FRC (Mock, 2001). Estas causas médicamente reversibles principales de FRC pueden identificarse en casi el 50 % de los pacientes que experimentan FRC (Demetri y col., 1998). Sin embargo, el hecho es que en el restante 50 % de pacientes la etiología sigue siendo desconocida a pesar de un amplio seguimiento. La etiología y/o patofisiología en tales casos, denominada en lo sucesivo "FRC idiopática", están probablemente relacionadas con mecanismos centralmente accionados desconocidos más complejos.

Hoy en día, solo un fármaco en el mercado, modafinilo (Provigil), parecería ser útil para el tratamiento de FRC idiopática. Sin embargo, el modafinilo es un psicoestimulante y, por tanto, se clasifica como un fármaco del programa IV por la FDA en reconocimiento de su potencial de adicción.

TRH (y algunos análogos de TRH) se han probado en depresión, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, 'alteraciones de la consciencia', síndrome disneico respiratorio del recién nacido, ciertas epilepsias raras, accidente cerebrovascular, atrofia muscular espinal y enfermedad degenerativa espinocerebelosa. Cada uno de estos esfuerzos se ha basado en un aspecto diferente de la amplia farmacología de TRH. En la mayoría de los casos se han observado resultados tanto positivos como negativos. Para conocimiento de los presentes inventores, no hay trastornos neurológicos o psiquiátricos en los que se sepa que la etiología o síntomas son un resultado directo de una deficiencia específica de TRH. Por consiguiente, tales hallazgos diversos y equívocos han conducido frecuentemente a una opinión negativa de la utilidad de fármacos basados en TRH. Sin embargo, se han propuesto TRH y muchos análogos de TRH para su uso en una variedad de trastornos neurológicos.

Los análogos de TRH, tales como taltirelina, se desvelan en las patentes de EE.UU. nº 4.711.878 y 4.563.306, ambas asignadas a Tanabe Seiyaku Pharmaceutical Co., Ltd. (útiles en el tratamiento de trastornos de la consciencia, corto grado de atención, trastornos del habla, hipobulia, síndrome de Lennox, demencia senil, intoxicación hipnótica, autismo, hipercinesia, esquizofrenia, depresión y parkinsonismo).

Otros análogos de TRH, tales como MK-771, se desvelan en la patente de EE.UU. nº 3.959.248, asignada a Merck & Co, Inc. (útil para tratar depresión del sistema nervioso central y/o pacientes en necesidad de activación de liberación de tirotropina).

Derivados del péptido histidilo de TRH, tales como JTP-2942, se desvelan en la patente de EE.UU. nº 5.151.497, asignada a Japan Tobacco Inc y Yoshitomi Pharmaceuticals, Inc. (útil en el tratamiento de trastornos nerviosos centrales tales como consciencia alterada, depresión, hipomnesia, similares en asociación con esquizofrenia, melancolía, demencia senil, secuelas de trastornos cerebrovasculares, traumatismo de cabeza, epilepsia y degeneración espinocerebelosa).

El compuesto análogo de THR azetidina sustituida activa del SNC, tal como YM-14637 (azetirelina), se desvela en las patentes de EE.UU. nº 4.636.567; 4.610.821; 4.564.609, y 4.719.207, todas las cuales se asignan a Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. (útil para mejorar la alteración de consciencia en esquizofrenia, depresión nerviosa, las secuelas a trastornos cerebrovasculares, lesión de cabeza, demencia senil, epilepsia, etc., o mejorar hipobulia, síndrome depresivo y pérdida de memoria).

Los análogos de TRH relacionados con RGH-2022 (positirelina), útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, se desvelan en la patente de EE.UU. nº 4.368.073, asignada a Patentbureau DANUBIA, y la patente de EE.UU. nº 4.299.821, asignada a Richter Gedeon.

Los análogos de TRH yodados se desvelan en la patente de EE.UU. nº 5.244.884, asignada al Departamento de Salud de los EE.UU. (útil en el tratamiento de depresión, choque circulatorio, ALS, lesión de médula espinal e hipertensión).

Los derivados de TRH de histidilprolinamida relacionados con CG-3703 (montirelina) se desvelan en la patente de EE.UU. nº 4.877.784, asignada a Nippon Shinyaku Pharmaceutical Co., Ltd. (útiles en el tratamiento de epilepsia). Los análogos de TRH sustituidos con histidilo se desvelan en la patente de EE.UU. nº 6.475.989 (útiles para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuroconductuales) y la patente de EE.UU. nº 5.686.420, asignada a la Universidad de Georgetown (usada para tratar lesiones cerebrales y de médula espinal producidas por traumatismo del sistema nervioso central, y pacientes que recibieron un trasplante de tejido reduciendo la lesión traumática secundaria asociada al proceso del trasplante).

Los peptidomiméticos de TRH y hexapéptidos cíclicos relacionados se desvelan en la patente de EE.UU. nº 5.811.512, asignada a la Universidad de Pensilvania (uso como antagonistas de la sustancia P para el control y/o

tratamiento de ansiedad, psicosis y esquizofrenia; trastornos neurodegenerativos tales como demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down; enfermedades respiratorias tales como broncoespasmo y asma; enfermedades inflamatorias tales como enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis y artritis reumatoide; reacciones inmunológicas adversas tales como rechazo de tejidos trasplantados; trastornos gastrointestinales (GI) y enfermedades del tubo GI tales como trastornos asociados al control neuronal de vísceras tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn e incontinencia; trastornos de la circulación sanguínea producidos por vasodilatación; y dolor o nocicepción). Los análogos de TRH, útiles para tratar trastornos neurológicos, en los que el resto del extremo N comprende una de cinco estructuras de anillo diferentes y el resto de histidilo está sustituido con CF₃, NO₂ o un halógeno, se desvelan en la patente de EE.UU. nº 5.686.420 asignada a Al Faden. Un procedimiento para tratar y prevenir enfermedades y lesiones del cerebro, médula espinal y retina administrando a un sujeto el péptido pGLU-GLU-PRO-NH₂ solo o en combinación con una nitrona se desvela en la patente de EE.UU. nº 6.815.425 asignada a JL Meyerhoff y col. Los profármacos de TRH caracterizados por tener una mayor lipofilia que TRH y poseer una alta resistencia hacia la degradación por enzimas inactivantes de TRH se desvelan en la patente de EE.UU. nº 5.405.834 asignada a H Bundgaard y J Moss.

Compuestos derivados de péptido relacionados con inhibidores de la enzima degradadora de TRH (TRH-DE) se desvelan en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 20030166944. La publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 20030232966 (L Prokai en Univ de Florida) desvela que análogos de TRH de piridinio son útiles en el tratamiento de diversas afecciones físicas y neurológicas tales como fatiga, depresión, esquizofrenia, choque circulatorio, esclerosis lateral amiotrófica e hipertensión, trastornos mentales que incluyen depresión, demencia y esquizofrenia; encefalomiелitis que incluye el llamado síndrome de fatiga crónica; enfermedades cerebrales que incluyen leucodistrofia, adrenoleucodistrofia, migrañas, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, trastornos parkinsonianos, parálisis cerebral y enfermedad de Huntington; traumatismo cerebral o de la médula espinal (es decir, accidente cerebrovascular, hipoxia cerebral); y enfermedades/trastornos de las neuronas motoras que incluyen síndrome de Tourette).

La técnica anterior que desvela afecciones adicionales en las que los análogos de TRH se han desvelado como útiles incluyen las siguientes: la patente de EE.UU. nº 5.968.932, asignada a Grünenthal GmbH para inhibir apnea del sueño; la patente de EE.UU. nº 4.956.364, asignada a Nippon Shinyaku Co., Ltd, como agentes nootrópicos para tratar demencia senil; la patente de EE.UU. nº 4.906.614, asignada a Grünenthal GmbH; para tratar lesiones nerviosas postraumáticas; y la patente de EE.UU. nº 4.788.179, asignada a Grünenthal GmbH para tratar esclerosis lateral amiotrófica.

El peptidomimético, taltirelina, se ha estudiado ampliamente y se ha demostrado que es un análogo de TRH metabólicamente estable con robustos efectos del SNC. Yamamura y col. (1997) revisaron las acciones de taltirelina en estudios científicos básicos que muestran que los efectos de la taltirelina se ejecutaron en paralelo a acciones de TRH. Ya se había mostrado que la taltirelina tenía alguna eficacia en el tratamiento de degeneración espinocerebelosa (SCD), ralentizando la progresión de este grave trastorno neurológico, y se había autorizado desde 2000 y se comercializa para el tratamiento de SCD en Japón. En tanto ensayos clínicos de fase III como en la vigilancia después de la comercialización en Japón, desde su lanzamiento en 2001, se ha mostrado que la taltirelina tiene un excelente registro de seguridad y un perfil de efectos secundarios muy favorable. Se informa que alivia las ataxias de estos pacientes, reduce sus visitas necesarias al hospital y mejora su calidad de vida global. El fármaco también está encontrando utilidad en otras indicaciones neurológicas 'no autorizadas' tales como algunas epilepsias infantiles y en controlar pacientes con atrofas musculares espinales. Al igual que con otros análogos de TRH metabólicamente estables desarrollados hasta la fecha, los efectos en el SNC de la taltirelina superaron con creces sus efectos endocrinos liberadores de TSH transitorios.

Otro análogo de TRH es la montirelina, disponible de Grünenthal, BRD. La montirelina es un análogo de TRH de acción prolongada que tiene efectos antidepresivos y estimulantes del SNC, y se informa que es útil como un posible nootrópico y psicoestimulante. WHO Drug Information 1(3): 184, 1987; WHO Drug Information 2(3): 166, 1988; Chorvat RJ, Earl RA, Zacvek R: Acetylcholine release enhancing agents: potential therapeutics for Alzheimer's disease. Drugs Future 20/11: 1145-1162, 1995. El nombre químico de la montirelina es (6-metil-5-oxo-3-tiomorfolinil)carbonil-histidilprolinamida o: N-[[[(3R, 6R)-6-metil-5-oxo-3-tiomorfolinil]carbonil]-L-histidil-L-prolinamida.

En Gary y col., The thyrotropin-releasing hormone (TRH) hypothesis of homeostatic regulation: implications for TRH-based therapeutics. J Pharmacol Exp Ther. 2003 May; 305(2): 410-6. Epub 2003 Feb 20, los autores informaron que la principal función neurobiológica de la TRH es promover la homeostasis, y sugieren que TRH y análogos de TRH pueden ser útiles en una variedad de indicaciones terapéuticas que incluyen, entre otros, depresión, síndrome de fatiga crónica, narcolepsia y sedación secundaria a fármacos, quimioterapia o radioterapia. Ninguna de las referencias anteriores de la técnica anterior sugiere que TRH o cualquier análogo de TRH fuera útil para tratar la fatiga persistente y grave únicamente experimentada por pacientes con cáncer y diagnosticada como FRC idiopática. Los pacientes que padecen fatiga idiopática relacionada con el cáncer, que es de naturaleza persistente y grave, están actualmente sin tratamientos eficaces. La presente invención pretende ofrecer alivio a estos pacientes.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de fatiga idiopática relacionada con el cáncer (FRC) en pacientes humanos que padecen un trastorno neoplásico.

La presente invención puede usarse para tratar FRC idiopática que comprende administrar una cantidad para el alivio de fatiga relacionada con el cáncer terapéuticamente eficaz de TRH o un análogo de TRH, o una sal, un hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de TRH o un análogo de TRH a un paciente. Más particularmente, en un aspecto preferido, la presente invención puede usarse para tratar fatiga idiopática relacionada con el cáncer en un paciente que presenta fatiga grave y persistente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz que alivia la fatiga de TRH o un análogo de TRH metabólicamente estable, o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de TRH o un análogo de TRH.

La presente invención también proporciona el uso de TRH o un análogo de TRH, o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de TRH o un análogo de TRH en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de fatiga idiopática relacionada con el cáncer. Más particularmente, en un aspecto preferido, la presente invención proporciona el uso de TRH o un análogo de TRH metabólicamente estable, o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de TRH o un análogo de TRH en la fabricación de un medicamento para tratar fatiga idiopática relacionada con el cáncer en un paciente que presenta fatiga grave y persistente.

Un análogo de TRH preferido para su uso en la presente invención es el análogo de TRH, taltirelina, sus hidratos, profármacos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada

El término “cantidad para el alivio de la fatiga relacionada con el cáncer” significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un ser humano que se está buscando por un doctor médico u otro profesional clínico. En particular, con respecto a tratar fatiga relacionada con el cáncer, la “cantidad para el alivio” pretende significar la cantidad eficaz de TRH o el análogo de TRH o profármaco de TRH o el análogo de TRH que provocará la respuesta de alivio de la fatiga que está siendo buscada.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” describe cualquier forma farmacéuticamente aceptable (es decir, éster, éster de mono-, di-, o tri-fosfato, sal de un éster o un grupo relacionado) de TRH o análogos de TRH que, tras la administración a un paciente, proporciona TRH o un análogo de TRH. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Sales adecuadas incluyen restos orgánicos tales como acetato, trifluoroacetato, oxalato, valerato, oleato, laurato, benzoato, lactato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato naftalato, y aquellas derivadas de tales restos inorgánicos como grupo I (es decir, sales de metales alcalinos tales como potasio y sodio), grupo II (sales de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio), amonio y protamina, cinc, hierro con contraiones tales como cloruro, bromuro, sulfato, entre numerosos otros ácidos muy conocidos en la técnica farmacéutica.

El término “profármaco” indica una molécula que es incapaz de ejercer la actividad farmacológica del compuesto activo. El compuesto activo ejercerá sus efectos terapéuticos después de que se bioactive de la forma modificada transitoria (es decir, oxidación de una dihidropiridina a un piridinio o hidrólisis de un resto de éster para proporcionar un ácido carboxílico). Ejemplos no limitantes de procedimientos para bioactivar un profármaco incluyen oxidación, reducción, aminación, desaminación, hidroxilación, deshdroxilación, alquilación, desalquilación, acilación, desacilación, fosforilación y desfosforilación. Profármacos de TRH o análogos de TRH pueden convertirse *in vivo* en compuestos terapéuticos biológicamente activos, por enzimas endógenas. Formas de profármaco de TRH o análogos de TRH pueden vencer los problemas asociados a estabilidad, solubilidad en agua, toxicidad, falta de especificidad, o biodisponibilidad limitada, que existe con TRH y sus análogos tradicionales. Los profármacos de TRH o análogos de TRH pueden presentar penetración de la barrera hematoencefálica mejorada cuando se comparan con TRH y análogos de TRH tradicionales.

El término “tratar” se refiere a aliviar el trastorno o afección al que se aplica el término “tratar”, que incluye uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término relacionado “tratamiento”, como se usa en el presente documento, se refiere al acto de tratar un trastorno, síntoma o afección, como se ha definido anteriormente el término “tratar”.

Procedimientos terapéuticos según la presente invención incluyen la administración controlada a un paciente de una cantidad eficaz de TRH o al menos uno o más de los análogos de TRH para proporcionar terapia. La administración de TRH o análogos de TRH a un paciente puede comprender una a varias administraciones por vía oral por día (por ejemplo, dos veces al día o tres veces al día), administración parenteral, que incluye intravenosa (bolo o goteo intravenoso continuo) y administración intramuscular, tópica, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de penetración), bucal y supositorio, entre otras vías de administración. La presente invención proporciona el uso de TRH o un análogo de TRH, o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de TRH o un análogo de TRH en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de FRC para administración por estos procedimientos.

La dosis terapéutica de TRH o el análogo de TRH, su sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, depende de la vía de administración; la edad, peso y afección de los pacientes; y la enfermedad particular que va a tratarse. En general, sin embargo, puede usarse a una dosis de 0,0005 a 5 mg/kg/día, especialmente a una dosis de 0,01 a 2 mg/kg/día en el caso de administración por vía oral; o a una dosis de 0,001 a 0,1 mg/kg/día en el caso de administración parenteral (por ejemplo, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente). La presente invención proporciona el uso de TRH o un análogo de TRH, o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de TRH o un análogo de TRH en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de FRC para administración en estas cantidades.

Los pacientes que experimentan FRC pueden tratarse con una cantidad para el alivio de la fatiga eficaz de TRH o de un análogo de TRH en la cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg de una vez a tres veces al día, preferentemente de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, y lo más preferentemente de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 15 mg/día, durante un periodo de tiempo de aproximadamente una a aproximadamente cuatro semanas, o hasta que el paciente informe reducción significativa en el nivel de fatiga. Una realización preferida de la presente invención comprende la administración de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/día durante aproximadamente una a aproximadamente cuatro semanas. Pacientes que han reducido significativamente su clasificación de fatiga durante el tratamiento se disponen normalmente en un programa de dosificación decreciente de una a dos semanas. La presente invención proporciona el uso de TRH o un análogo de TRH, o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de TRH o un análogo de TRH en la fabricación de un medicamento para su uso en esta pauta de tratamiento.

La población de pacientes que se beneficia más de la presente invención incluye aquellos pacientes con cáncer que presentan fatiga idiopática persistente y grave superior aproximadamente una semana después de su tratamiento con quimioterapia, radiación, inmunoterapéuticos y/o cirugía. Los presentes inventores creen que tales pacientes pueden identificarse según los criterios de evaluación descritos más adelante, además de por 'marcadores' del eje inmune y HPA críticos característicos de la patofisiología subyacente a FRC idiopática. La siguiente descripción del estudio es a modo de ejemplo de tal selección de población de pacientes y una realización preferida de un protocolo para tratar fatiga idiopática relacionada con el cáncer.

Ejemplo - Selección y estudio de tratamiento - TRH

Selección de pacientes. Los pacientes con un diagnóstico de cáncer, en este estudio cáncer de mama o cáncer de próstata, se seleccionan para FRC usando un breve inventario de la fatiga (BFI) en una clínica de oncología. El BFI es una simple escala autoadministrada de 9 puntos y requiere aproximadamente 5-10 minutos para completarla. Los pacientes que experimentan un nivel de fatiga grave ($BFI \geq 7$) se identifican basándose en esta selección. Entonces, estos pacientes se someten a selección adicional con una amplia entrevista y evaluaciones de laboratorio (hemoglobina, hematocrito, concentración de hormona estimulante de la tiroides y electrolitos) para identificar y excluir pacientes con causas médicamente reversibles u otras tratables de fatiga (concretamente anemia, hipotiroidismo, anomalías de electrolitos, dolor significativo que domina la presentación de FRC). Un total de 20 pacientes con FRC grave y sin ninguna causa médicamente reversible u otra tratable de FRC se identifican basándose en el procedimiento de selección inicial. Las causas médicamente reversibles u otras tratables de FRC pueden estar presentes en como máximo el 50 % de los pacientes con cáncer y/o que reciben terapia para el cáncer (Demetri y col., 1998). Por tanto, se seleccionan aproximadamente 40 pacientes con los diagnósticos de cáncer de mama o de próstata para identificar los 20 pacientes con FRC idiopática.

Los pacientes seleccionados se someten a una amplia evaluación para investigar diferentes aspectos de la fatiga. Esta evaluación consiste en el inventario de fatiga multidimensional (MFI), una escala de 20 puntos (Smets y col., 1995 y Smets y col., 1996) y un cuestionario de calidad de vida, la encuesta de cuestionario breve de 36 puntos (SF-36) (Ware y Sherbourne, 1992). Los pacientes se evalúan para dos trastornos psiquiátricos importantes que frecuentemente se co-producen con FRC, trastornos depresivos y trastornos de ansiedad. Esto se lleva a cabo usando la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS). La HADS es un conjunto de selección de 14 puntos. Consiste en separar escalas para ansiedad (HADA) y depresión (HADD). Su eficacia está relativamente inafectada por la presencia de enfermedad física concurrente (Zigmond y Snaith, 1983). Adicionalmente, los pacientes se someten a evaluaciones de laboratorio específicas relacionadas con la función del eje inmune y HPA.

En la fase de intervención del estudio, los pacientes reciben infusiones de TRH (0,5 mg o 1,5 mg) o solución salina como placebo a intervalos semanales durante 4 semanas. La asignación de TRH o solución salina será de doble ciego y aleatorizada siguiendo un diseño de ABBA. Para infusiones de TRH, cada sujeto recibe la dosis de 0,5 mg en el primer ensayo de infusión de fármaco activo y la dosis de 1,5 mg de TRH en el segundo ensayo de infusión de activo. Los pacientes se someten a evaluaciones de fatiga con BFI y MFI cada semana en el día de infusión en el GCRC y durante los siguientes dos días completan escalas de clasificación desde casa. También se someten a evaluaciones de calidad de vida con la evaluación SF-36 y de depresión y ansiedad con la HADS en la aleatorización y al final de la fase de intervención. Los pacientes se evalúan para su estado global usando la impresión global clínica de la escala de gravedad de la enfermedad (CGI-S) en la aleatorización y en cada semana durante la fase de intervención de 4 semanas. En el nivel inicial y en cada semana durante toda la fase de

intervención, los pacientes se someten de nuevo a evaluaciones de laboratorio para los factores inmunes y marcadores del eje HPA descritos a continuación.

Selección de pacientes – Criterios de inclusión/exclusión

5 Criterios de inclusión para entrar en la fase de selección inicial:

1. Proporcionar consentimiento por escrito antes del inicio de cualquier procedimiento relacionado con el estudio.
2. Hombre o mujer, 18 años de edad o mayor, con un diagnóstico de cáncer de mama o cáncer de próstata.
3. Capaz de entender y cumplir los requisitos del estudio.

Criterios de exclusión para enrolar en la fase de selección inicial:

1. Pacientes con un diagnóstico identificable de abuso de sustancias o dependencia en el plazo de 6 meses antes de la evaluación (excepto en remisión completa, y excepto para dependencia de cafeína o nicotina) como se define por los criterios de DSM-IV.
2. Pacientes con cualquier condición médica comórbida inestable significativa o inadecuadamente tratada que confundiera la evaluación de FRC (por ejemplo, diabetes, CHF, historia de otros cánceres) como se juzga por el investigador.
3. Pacientes con cualquier trastorno psiquiátrico inestable significativo o inadecuadamente tratado (excepto trastornos depresivos y/o de ansiedad) que confunda la apropiada evaluación de FRC como se juzga por el investigador.
4. Pacientes con múltiples medicaciones psicotrópicas.
5. Pacientes con una historia de enfermedades inmunológicamente relacionadas o enfermedades que pudieran afectar la función del sistema inmunitario.
6. Pacientes que usan regularmente medicaciones inmunosupresoras.
7. Pacientes con enfermedades que afectan claramente la función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) o pacientes con tratamientos hormonales que afectan el eje HPA.
8. Cualquier otra afección que, en opinión del investigador, haría al paciente no apto para el enrolamiento o pudiera interferir con la participación del paciente en el estudio.

Criterios de exclusión adicionales para entrar en la segunda fase de evaluación completa:

35 Cualquiera de lo siguiente se considera un criterio para la exclusión de la entrada en la segunda fase de evaluación de fatiga completa del estudio (basándose en la selección inicial y la evaluación de laboratorio):

1. Pacientes con causas médicamente reversibles de FRC tales como anemia, hipotiroidismo y anomalías de electrolitos.
2. Pacientes con síntomas asociados potencialmente tratables que dominan el escenario de FRC tales como dolor, que pueden tener una relación causal con FRC.

Criterios para la retirada:

45 Los pacientes pueden ser retirados del tratamiento y evaluaciones del estudio en cualquier momento. Motivos específicos para retirar un paciente del estudio son los siguientes:

1. Retirada voluntaria por el paciente que es en cualquier momento libre para retirar la participación en el estudio.
2. Incumplimiento grave con el protocolo como se juzga por el investigador.
3. Enrolamiento incorrecto.
4. El paciente es hospitalizado debido a cualquier afección durante el periodo de estudio.

Diseño del estudio:

55 El estudio utiliza un diseño con grupos cruzados controlado por placebo de doble ciego. Durante un periodo de cuatro semanas a intervalos semanales los pacientes se evalúan en la Unidad de investigación clínica general (GCRC) del Hospital John Dempsey y reciben infusiones intravenosas de TRH (0,5 mg para el primer ensayo de fármaco activo, 1,5 mg para el segundo ensayo de fármaco activo) o solución salina en orden aleatorio siguiendo un diseño de grupos cruzados ABBA.

60 Fase de selección inicial. Los pacientes con un diagnóstico de cáncer de mama o cáncer de próstata que cumplen los criterios iniciales de inclusión y exclusión se someten a una selección inicial con el breve inventario de la fatiga (BFI) en una clínica de oncología. Los pacientes que experimentan un nivel de fatiga grave (BFI ≥ 7) se identifican basándose en esta selección. Estos pacientes se someterán a selección adicional con una amplia entrevista y evaluaciones de laboratorio (hemoglobina, hematocrito, nivel de hormona estimulante de la tiroides y electrolitos) para identificar y excluir pacientes con causas médicamente reversibles u otras tratables de fatiga (concretamente

anemia, hipotiroidismo, anomalías de electrolitos, dolor significativo que domina el escenario de FRC). Un total de 20 pacientes con FRC grave y sin ninguna causa médicamente reversible u otra tratable de FRC se identifican basándose en el procedimiento de selección inicial.

Los pacientes seleccionados se someten a una amplia evaluación para investigar diferentes aspectos de la fatiga y calidad de vida. Esta evaluación consiste en el inventario de fatiga multidimensional (MFI) y el cuestionario de calidad de vida, la encuesta de cuestionario breve de 36 puntos (SF-36). Los pacientes también se evalúan para trastornos depresivos y trastornos de ansiedad usando la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS). Los pacientes se evalúan para su estado global usando las impresiones globales clínicas de la escala de gravedad de la enfermedad (CGI-S) y las impresiones globales clínicas de la escala de mejora (CGI-I) en la aleatorización y cada semana durante la fase de intervención de 4 semanas. Adicionalmente, los pacientes se someten a evaluaciones de laboratorio específicas relacionadas con el eje inmune y HPA. Estas evaluaciones de laboratorio incluyen marcadores de suero seleccionados para actividad inflamatoria y marcador para el eje HPA. Los marcadores inmunes incluyen antagonista de receptor de interleucina-1 (IL-1ra), receptor tipo II de factor de necrosis tumoral soluble (sTNF-RII) y neopterina. Los niveles de cortisol en suero sirven de marcador para el eje HPA. Niveles elevados de uno o más de estos marcadores parecen relacionarse con los mecanismos patofisiológicos que subyacen a la FRC, y su reducción refleja el efecto de intervención del tratamiento.

Evaluaciones. Los pacientes se someten a evaluaciones de fatiga con el BFI y MFI en el nivel inicial y en cada semana durante el ciclo del estudio de 4 semanas. Los pacientes también se someten a evaluaciones con SF-36, HADS y CGI-S en la aleatorización y en cada semana durante la fase de intervención de 4 semanas. La CGI-I se realiza a intervalos semanales durante la fase de intervención de 4 semanas. En el nivel inicial y en cada semana durante la fase de intervención del tratamiento de 4 semanas los pacientes se someten a evaluaciones de laboratorio para factores inmunes y los marcadores del eje HPA anotados anteriormente.

Análisis:

La administración de hormona liberadora de tiotropina a tanto 0,5 mg como 1,5 mg es superior a placebo en mejorar la fatiga relacionada con el cáncer como se mide por cambio desde el nivel inicial en las puntuaciones de fatiga medias evaluadas usando BFI y MFI en cada uno de los puntos de comparación durante la fase de intervención del tratamiento de 4 semanas.

La hormona liberadora de tiotropina (0,5 mg o 1,5 mg) es superior al placebo en mejorar la calidad de vida como se mide por cambio desde el nivel inicial en las puntuaciones medias de calidad de vida evaluadas usando SF-36 después de 6 semanas de tratamiento.

Otras variables evaluadas para evaluar la eficacia incluyen (1) cambio desde el nivel inicial en la media de las puntuaciones de CGI y CGI-S, y (2) marcadores de función del eje inmune y HPA como se mide por evaluación del nivel de IL-1ra, TNF-RII, neopterina y cortisol para evaluar efectos de TRH sobre la función del eje inmune y HPA.

Variables para el análisis de seguridad:

La seguridad y tolerabilidad se evaluará por análisis estadístico y revisión clínica de los siguientes datos recogidos durante el estudio: Experiencias adversas (EA), motivo para la retirada debido a EA, valores de laboratorio, ECG, examen físico y constantes vitales.

Enfoques para el análisis:

La población primaria del estudio usada para los análisis de eficacia es el conjunto de análisis completo (CAC). El CAC incluye todos los pacientes que toman medicación del estudio y han tenido al menos una evaluación después de la aleatorización. El análisis de la última observación realizada (LOCF) se realiza para tratar cualquier cuestión de abandono. Los análisis de eficacia primaria se realizan usando análisis de la covarianza.

Ejemplo - Selección y estudio de tratamiento - Análogo de TRH

Selección de pacientes. Los pacientes con un diagnóstico de cáncer, en este estudio cáncer de mama o cáncer de próstata, se seleccionan para FRC usando un breve inventario de la fatiga (BFI) en una clínica de oncología. El BFI es una simple escala autoadministrada de 9 puntos y requiere aproximadamente 5-10 minutos para completarla. Los pacientes que experimentan un nivel de fatiga grave (BFI ≥ 7) se identifican basándose en esta selección. Entonces, estos pacientes se someten a selección adicional con una amplia entrevista y evaluaciones de laboratorio (hemoglobina, hematocrito, concentración de hormona estimulante de la tiroides y electrolitos) para identificar y excluir pacientes con causas médicamente reversibles u otras tratables de fatiga (concretamente anemia, hipotiroidismo, anomalías de electrolitos, dolor significativo que domina la presentación de FRC). Un total de 40 pacientes con FRC grave y sin ninguna causa médicamente reversible u otra tratable de FRC se identifican basándose en el procedimiento de selección inicial. Las causas médicamente reversibles u otras tratables de FRC pueden estar presentes en como máximo el 50 % de los pacientes con cáncer y/o que reciben terapia para el cáncer

(Demetri y col., 1998). Por tanto, se seleccionan aproximadamente 60-70 pacientes con los diagnósticos de cáncer de mama o de próstata para identificar los 40 pacientes con FRC idiopática. Los pacientes identificados se aleatorizan en dos grupos de 20 pacientes cada uno, que son un grupo de medicación del estudio y un grupo de placebo.

Ambos grupos se someten a una amplia evaluación para investigar diferentes aspectos de la fatiga. Esta evaluación consiste en el inventario de fatiga multidimensional (MFI), una escala de 20 puntos (Smets y col., 1995 y Smets y col., 1996) y un cuestionario de calidad de vida, la encuesta de cuestionario breve de 36 puntos (SF-36) (Ware y Sherbourne, 1992). Los pacientes también se evalúan para dos trastornos psiquiátricos importantes que frecuentemente se co-producen con FRC, trastornos depresivos y trastornos de ansiedad. Esto se lleva a cabo usando la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS). La HADS es un conjunto de selección de 14 puntos. Consiste en separar escalas para ansiedad (HADA) y depresión (HADD). Su eficacia está relativamente inafectada por la presencia de enfermedad física concurrente (Zigmond y Snaith, 1983). Adicionalmente, los pacientes de ambos grupos se someten a evaluaciones de laboratorio específicas relacionadas con la función del eje inmune y HPA.

En la fase de intervención del estudio, los pacientes reciben medicación del estudio o placebo basándose en sus asignaciones de grupo. Los pacientes se someten a evaluaciones de fatiga con BFI y MFI cada semana durante la fase de intervención. También se someten a evaluaciones de calidad de vida con la evaluación SF-36 y de depresión y ansiedad con la HADS en la aleatorización, en la semana 4 y al final de la fase de intervención. Los pacientes se evalúan para su estado global usando las impresiones globales clínicas de la escala de gravedad de la enfermedad (CGI-S) en la aleatorización, en la semana 4 y al final de la fase de intervención. También se evalúan para cualquier mejora global usando impresiones globales clínicas de la escala de mejora global (CGI-I) en la semana 4 y al final de la fase de intervención. Al final de la fase de intervención, los pacientes se someten de nuevo a evaluaciones de laboratorio para los mismos marcadores del eje inmune y HPA realizados después de la selección inicial.

Selección de pacientes – Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión para entrar en la fase de selección inicial:

1. Proporcionar consentimiento por escrito antes del inicio de cualquier procedimiento relacionado con el estudio.
2. Hombre o mujer, 18 años de edad o mayor, con un diagnóstico de cáncer de mama o cáncer de próstata.
3. Capaz de entender y cumplir los requisitos del estudio.

Criterios de exclusión para enrolar en la fase de selección inicial:

1. Pacientes actualmente en la fase aguda (< 3 meses) de cualquier tratamiento para el cáncer (cirugía, quimioterapia, radioterapia).
2. Pacientes con un diagnóstico identificable de abuso de sustancias o dependencia en el plazo de 6 meses antes de la evaluación (excepto en remisión completa, y excepto para dependencia de cafeína o nicotina) como se define por los criterios de DSM-IV.
3. Pacientes con cualquier condición médica comórbida inestable significativa o inadecuadamente tratada que confundiera la evaluación de FRC (por ejemplo, diabetes, CHF, historia de otros cánceres) como se juzga por el investigador.
4. Pacientes con cualquier trastorno psiquiátrico inestable significativo o inadecuadamente tratado (excepto trastornos depresivos y/o de ansiedad) que confunda la apropiada evaluación de FRC como se juzga por el investigador.
6. Pacientes con una historia de enfermedades inmunológicamente relacionadas o enfermedades que pudieran afectar la función del sistema inmunitario.
7. Pacientes que usan regularmente medicaciones inmunosupresoras.
8. Pacientes con enfermedades que afectan claramente la función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) o pacientes con tratamientos hormonales que afectan el eje HPA.
9. Cualquier otra afección que, en opinión del investigador, haría al paciente no apto para el enrolamiento o pudiera interferir con la participación del paciente en el estudio.

Criterios de exclusión adicionales para entrar en la segunda fase de evaluación completa:

Cualquiera de lo siguiente se considera un criterio para la exclusión de la entrada en la segunda fase de evaluación de fatiga completa del estudio (basándose en la selección inicial y la evaluación de laboratorio):

1. Pacientes con causas médicamente reversibles de FRC tales como anemia, hipotiroidismo y anomalías de electrolitos.
2. Pacientes con síntomas asociados potencialmente tratables que dominan el escenario de FRC tales como dolor, que pueden tener una relación causal con FRC.

Criterios para la retirada:

Los pacientes pueden ser retirados del tratamiento y evaluaciones del estudio en cualquier momento. Motivos específicos para retirar un paciente del estudio son los siguientes:

1. Retirada voluntaria por el paciente que es en cualquier momento libre para retirar la participación en el estudio.
2. Incumplimiento grave con el protocolo como se juzga por el investigador.
3. Enrolamiento incorrecto.
4. El paciente es hospitalizado debido a cualquier afección durante el periodo de estudio.
5. Más del 20 % de mejora en puntuaciones de fatiga en MFI durante la fase de preinclusión con placebo en la que solo el investigador conoce la medicación que dura una semana.

Diseño del estudio:

El estudio se realiza en un formato de diseño aleatorizado convencional, de doble ciego y controlado por placebo. Consiste en cuatro fases: una fase de selección inicial; una fase de preinclusión con placebo en la que solo el investigador conoce la medicación que dura una semana; una fase de tratamiento controlado por placebo de doble ciego de 6 semanas con taltirelina; y una fase de disminución progresiva y de retirada de una semana.

Fase de selección inicial. Pacientes con un diagnóstico de cáncer de mama o cáncer de próstata que cumplen los criterios de inclusión y exclusión iniciales se someten a una selección inicial con el breve inventario de la fatiga (BFI) en la clínica de oncología. Los pacientes que experimentan un nivel de fatiga grave ($BFI \geq 7$) se identifican basándose en esta selección. Estos pacientes se someten a selección adicional con una amplia entrevista y evaluaciones de laboratorio (hemoglobina, hematocrito, nivel de hormona estimulante de la tiroides y electrolitos) para identificar y excluir pacientes con causas médicamente reversibles u otras tratables de fatiga (concretamente anemia, hipotiroidismo, anomalías de electrolitos, dolor significativo que domina el escenario de FRC). Un total de 40 pacientes con FRC grave y sin ninguna causa médicamente reversible de FRC se identifican basándose en el procedimiento de selección inicial. Los pacientes identificados se aleatorizan en dos grupos de 20 pacientes cada uno, que son un grupo de medicación del estudio y un grupo de placebo.

Ambos grupos se someten a una amplia evaluación para investigar diferentes aspectos de la fatiga y calidad de vida. Esta evaluación consiste en el inventario de fatiga multidimensional (MFI) y el cuestionario de calidad de vida, la encuesta de cuestionario breve de 36 puntos (SF-36). Los pacientes también se evalúan para trastornos psiquiátricos y trastornos de ansiedad usando la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS). Los pacientes se evalúan para su estado global usando las impresiones globales clínicas de escala de gravedad de la enfermedad (CGI-S) e impresiones globales clínicas de la escala de mejora (CGI-I) en la aleatorización y cada 4 semanas durante la fase de intervención. Adicionalmente, los pacientes de ambos grupos se someten a evaluaciones de laboratorio específicas relacionadas con el eje inmune y HPA. Estas evaluaciones de laboratorio incluyen marcadores en suero seleccionados para actividad inflamatoria y marcador para el eje HPA. Los marcadores inmunes incluyen antagonista de receptor de interleucina-1 (IL-1ra), receptor tipo II de factor de necrosis tumoral soluble (sTNF-RII) y neopterinina. Los niveles de cortisol en suero sirven de marcador para el eje HPA. Niveles elevados de uno o más de estos marcadores parecen relacionarse con los mecanismos patofisiológicos que subyacen a la FRC, y su reducción refleja el efecto de intervención del tratamiento.

Fase de preinclusión. Tras la evaluación del nivel de referencia, todos los sujetos empiezan con comprimidos de placebo durante una fase de preinclusión con placebo en la que solo el investigador conoce la medicación de una semana. Los sujetos que muestran más de un 20 % de mejora en las puntuaciones de fatiga en el MFI son descalificados de la posterior participación en el estudio.

Fase de tratamiento. Los restantes sujetos entran en la fase de tratamiento de doble ciego de 6 semanas. Durante las semanas una y dos de esta fase, los sujetos reciben un comprimido de 5 mg de taltirelina o un comprimido de placebo que parece idéntico a las 08:00 h. Durante las semanas tres a 6, todos los sujetos reciben 5 mg de taltirelina o placebo a las 08:00 h y 13:00 h.

Fase de disminución progresiva. Finalmente, durante la fase de disminución progresiva y retirada de una semana, los sujetos reciben 5 mg de taltirelina o placebo a las 08:00 h durante 4 días y luego todos los sujetos reciben comprimidos de placebo durante 3 días antes de la evaluación del estudio final. Los pacientes se someten a las evaluaciones de fatiga con BFI y MFI cada semana durante el transcurso del estudio. Los pacientes también se someten a las evaluaciones con SF-36, HADS y CGI-S en la aleatorización, semana 4 y al final de la fase de intervención (semana 8). CGI-I se realiza en la semana 4 y al final de la fase de intervención. Al final de la fase de intervención, los pacientes se someten de nuevo a evaluaciones de laboratorio para los mismos marcadores del eje inmune y HPA realizados en la aleatorización.

Análisis:

10 mg del análogo de TRH son superiores al placebo en mejorar la fatiga relacionada con el cáncer como se mide por el cambio desde el nivel inicial en las puntuaciones de fatiga media evaluadas usando BFI y MFI después de 6 semanas de tratamiento.

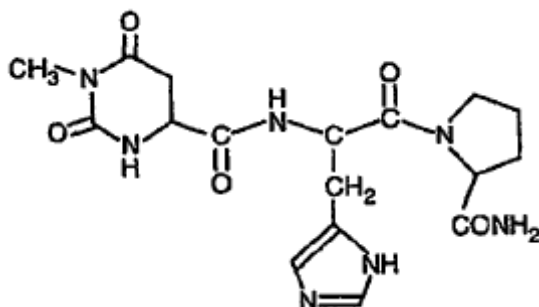
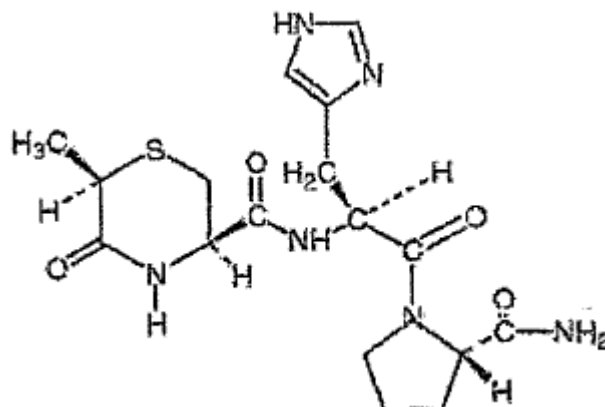
10 mg del análogo de TRH son superiores al placebo en mejorar la calidad de vida como se mide por el cambio desde el nivel inicial en las puntuaciones de calidad de vida media evaluadas usando SF-36 después de 6 semanas de tratamiento

Se evalúan otras variables para evaluar la eficacia que incluyen (1) el cambio desde el nivel inicial en la media de las puntuaciones de CGI y CGI-S, y (2) marcadores de la función del eje inmune y HPA como se mide por evaluación de nivel de IL-1ra, TNF-RII, neopterinina y cortisol para evaluar efecto de análogo de TRH sobre la función del eje inmune y HPA.

Aunque las semanas (final del tratamiento) son primarias, otros momentos de tiempo se evalúan para evaluar el transcurso de tiempo del tratamiento con taltirelina.

Los análogos de hormona liberadora de tirotropina (TRH), denominados en el presente documento "análogos de TRH", comprenden un grupo de compuestos peptidomiméticos metabólicamente estables desvelados en la técnica anterior. En particular, los análogos de TRH útiles en la presente invención incluyen aquellos análogos y profármacos de los mismos desvelados en las siguientes referencias de la técnica anterior: patente de EE.UU. nº 4.711.878; patente de EE.UU. nº 4.563.306; patente de EE.UU. nº 3.959.248; patente de EE.UU. nº 5.151.497; patente de EE.UU. nº 4.636.567; patente de EE.UU. nº 4.610.821; patente de EE.UU. nº 4.564.609; patente de EE.UU. nº 4.719.207; patente de EE.UU. nº 4.368.073; patente de EE.UU. nº 4.299.821; patente de EE.UU. nº 5.244.884; patente de EE.UU. nº 4.877.784; patente de EE.UU. nº 6.475.989; patente de EE.UU. nº 5.686.420; patente de EE.UU. nº 5.811.512; publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 20030166944; publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 20030232966; patente de EE.UU. nº 5.968.932; patente de EE.UU. nº 4.956.364; patente de EE.UU. nº 4.906.614; y patente de EE.UU. nº 4.788.179, incorporándose todas las divulgaciones de análogos de TRH y profármacos de los mismos por referencia.

Los análogos más preferidos de TRH incluyen los géneros de compuestos que contienen taltirelina, MK-771, JTP-2942, azetirelina (M-14637), positirelina (RGH-2022) y montirelina (CG-3703), todas las cuales se describen en una o más de las patentes de EE.UU. citadas anteriormente en este documento. Los análogos más preferidos de TRH útiles en la presente invención son taltirelina y montirelina, que tienen las siguientes fórmulas respectivamente.

**TALTIRELINA****MONTIRELINA**

TRH o profármaco o el análogo de TRH o profármaco pueden usarse como tales como una base libre, o como un hidrato, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La TRH y profármacos de TRH y análogos de TRH y profármacos de análogos de TRH pueden usarse solos o en combinación con vehículos, aditivos o excipientes farmacológicamente aceptables, cuyas proporciones se determinan por solubilidad y naturaleza química del compuesto, vía de administración elegida y práctica médica convencional.

En una realización de la presente invención, las composiciones farmacéuticas incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera o más de TRH y profármacos de TRH o análogos de TRH o profármacos de análogos de TRH en una forma de dosificación farmacéutica para tratar y/o prevenir una fatiga relacionada con el cáncer. La cantidad terapéuticamente eficaz variará con el análogo de TRH específico o profármaco utilizado, si se usa TRH por sí misma o un profármaco de TRH, la farmacocinética del agente usado, la gravedad de la fatiga, además del paciente que va a tratarse.

La TRH o profármacos de TRH o los análogos de TRH o profármacos de análogos de TRH usados según la presente invención, bien si está previsto que se administren por separado o bien como una composición farmacéutica de la presente invención, pueden formularse según procedimientos conocidos para preparar composiciones farmacéuticamente útiles.

Las composiciones farmacéuticas basadas en TRH o estos análogos de TRH pueden formularse para una variedad de vías de administración que incluyen, por ejemplo, formas administrables por vía oral tales como comprimidos, cápsulas o similares, o mediante vía parenteral, intravenosa, intramuscular, transdérmica, bucal, subcutánea, supositorio u otra vía. En ciertas formas de dosificación farmacéuticas, ciertos de los presentes análogos de TRH pueden ser más apropiados que otros compuestos, dependiendo de la vía de administración y el sitio elegido como diana dentro del paciente. Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que se proporcione liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Las formulaciones se describen en varias fuentes que son muy conocidas y fácilmente disponibles para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science (Martin E W [1995] Easton Pa., Mack Publishing Company, 19ª ed.) describe formulaciones, que pueden usarse a propósito de la presente invención.

La TRH o los análogos de TRH pueden administrarse en una composición farmacéutica que comprende TRH o el análogo de TRH o profármaco de TRH o el análogo de TRH en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye, por ejemplo, vehículos farmacéuticamente aceptables tales como los siguientes: vehículos sólidos tales como lactosa, estearato de magnesio, alabastro, sacarosa, talco, ácido esteárico, gelatina, agar, pectina, goma arábica o similares; y líquidos tales como aceites vegetales, aceite de cacahuete y agua estéril, o similares. Sin embargo, este listado de vehículos farmacéuticamente aceptables no debe interpretarse como limitante.

En la preparación de composiciones farmacéuticas en forma de dosificación oral según la presente invención puede usarse uno cualquiera o más de los medios farmacéuticos usuales. Así, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y disoluciones pueden usarse vehículos adecuados y aditivos que incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. Para preparaciones orales sólidas tales como polvos, comprimidos, cápsulas, y para preparaciones sólidas tales como supositorios pueden usarse vehículos adecuados y aditivos que incluyen almidones, vehículos de azúcar tales como dextrosa, manitol, lactosa y vehículos relacionados, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Si se desea, los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse entéricamente o ser de liberación sostenida por técnicas convencionales.

Cuando corresponda, las formulaciones unitarias de dosificación para administración por vía oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o sostener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o incorporando material particulado en polímeros, cera, o similares.

Formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen, por ejemplo, disoluciones para inyección estéril acuosa, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipiente de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que solo requiere la condición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, antes de uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvo estéril, gránulos, comprimidos, etc. Debe entenderse que, además de los componentes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la materia que tienen en cuenta el tipo de formulación en cuestión.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden estar en forma de una disolución, crema, pomada, espuma, gel, loción, polvo o formulación en aerosol adaptada para aplicación a la piel. La preparación tópica que contiene TRH o profármaco de TRH o los análogos de TRH o profármacos de análogos de TRH de la invención objeto puede mezclarse con una variedad de materiales de vehículo o excipientes farmacéuticamente aceptables muy conocidos en la técnica. Cuando el excipiente sirve de diluyente, puede ser un sólido, semisólido o líquido, que actúa de vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de polvos, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, disoluciones alcohólicas, pomadas, desmaquilladores tópicos, cremas limpiadoras, geles para la piel, lociones para la piel, espumas, dispensador de bola, esprays en aerosol o no aerosol en crema o formulaciones en gel y cápsulas de gelatina blanda

Para formulaciones parenterales, el vehículo puede comprender agua estéril o disolución acuosa de cloruro sódico en combinación con otros componentes que ayudan en la dispersión, tales como etanol y otros disolventes farmacéuticamente aceptables. Por supuesto, si las disoluciones van a usarse y mantenerse como estériles, las composiciones y vehículo deben también esterilizarse. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

Ejemplo 1. Formulación de comprimido oral

Se preparan comprimidos que comprenden los siguientes componentes en partes en peso:

taltirelina hidratada	10 partes
lactosa monohidratada	64 partes
almidón de maíz	20 partes
polivinilpirrolidona (Polyvidone K 30)	5 partes
estearato de magnesio	1 parte

El compuesto activo, lactosa monohidratada y almidón de maíz se tamizan a través de un tamiz de 0,63 mm, se mezclan en una mezcladora de cuba durante 10 minutos, se granulan con una disolución acuosa de polivinilpirrolidona en agua (50 g en 200 ml de agua), se secan, se tamizan a través de un tamiz de 0,8 mm junto con el estearato de magnesio, se mezclan y se comprimen en comprimidos que tienen un diámetro de 6 mm y un peso promedio de 100 mg usando una prensa de comprimidos convencionales tal como una prensa excéntrica Korsch EK 0.

Ejemplo 2. Formulación líquida oral

Se prepara una formulación líquida administrable por vía oral que comprende los siguientes componentes en partes en peso:

taltirelina hidratada	10 partes
sorbato de potasio	10 partes
citato sódico	6 partes
ácido cítrico	2 partes
cloruro sódico	2 partes
sucrosa	200 partes

agua suficiente al volumen de disolución que contiene 10 g de taltirelina hidratada por litro de disolución. Los componentes sólidos se disolvieron todos en agua, se filtraron a través de una membrana de 0,23 micrómetros y se envasaron en botellas. 1 ml de la disolución resultante contuvo 10 mg de taltirelina. La dosificación individual puede lograrse administrando volúmenes individuales de la disolución al paciente.

Ejemplo 3. Formulación de spray nasal

Se prepara una formulación de spray nasal que comprende los siguientes componentes en partes en peso:

TRH o taltirelina hidratada	80 partes
cloruro de benzalconio	1 parte
monooleato de polioxietilen(20)sorbitano (Polysorbate 80)	80 partes
carboximetilcelulosa sódica (Tylose™ C 30)	80 partes
dihidrogenofosfato de disodio	72 partes
dihidrogenofosfato de sodio	32 partes
dextrosa	240 partes

agua purificada al volumen que contiene 10 g de taltirelina hidratada por litro de disolución. Los componentes sólidos se disolvieron todos en agua, se filtraron a través de una membrana de 0,5 micrómetros y se envasaron en botes cubiertos por una bomba de spray con una cámara dispensadora volumétrica de 100 microlitros para administración nasal.

Los supositorios que contienen TRH o profármaco de TRH o un análogo de TRH o profármaco de análogo de componente de TRH pueden prepararse por fusión de 95 g de una base de supositorio comercialmente disponible a aproximadamente 40 a 45 °C, añadiendo 3 g de ácido salicílico o mandélico, seguido de añadir, mientras se agita, 2 g del componente de PA y verter la mezcla en moldes.

Referencias:

1. Atkinson A, Barsevick A, Cella D y col. NCCN practise guidelines for cancer-related fatigue. *Oncol New York*. 2000; 14(11A suppl 10): 151-61
2. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol*. 2000; 18(4): 743-53
3. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med*. 2002; 64(4): 604-11
4. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Miaskowski C, Scherr SL, Portenoy RK, Vogelzang NJ. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: New findings from the fatigue coalition. *Oncologist* 2000;5:353-60
5. De Jong N, Candal MJ, Schouten HC, Huijter Abu-Saad H, Courtens AM. Fatigue in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a review of literature. *Cancer Nurs*. 2002; 25 (4): 283-297.
6. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit study group. *J Clin. Oncol*. 1998; 16(10):3412-25
7. Dow KH, Ferrell BT, Leigh S. An evaluation of the quality of life among long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 39:261-273
8. Gary KA, Sevarino KA, Yarbrough GG, Prange AJ Jr, Winokur A. The thyrotropin-releasing hormone (TRH) hypothesis of homeostatic regulation: implications for TRH-based therapeutics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 305(2):410-6.
9. Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and healthy individuals. *Eur J Cancer Care (English language ed.)* 1996; 5 (suppl 2): 8-23
10. Greenberg DG, Gray JL, Mannix CM, Eisenthal S, Carey M. Treatment related fatigue and serum interleukin-1 levels in patients during external beam irradiation for prostate cancer. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 196-200
11. Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. *Cancer* 2001; 92(6 Suppl): 1678-83
12. Holly S. Cancer-related fatigue-suffering a different fatigue. *Cancer Pract*. 2000; 8(2): 87-95
13. Irvine DM, Vincent L, Bubela N, Thompson L, Graydon JE. The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy: a comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer Nurs*. 1994; 17:367-78
14. Kunkel EJS, Bakker JR, Myers RE, Oyesanmi O, Gomella LG. Biopsychosocial aspects of prostate cancer. *Psychosomatics* 2000; 41: 85-94
15. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001; 92(6 Suppl): 1684-8
16. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morissey M, Johnson BA, Wendt JK, Huber SL. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999; 1186-96
17. Mock V. Fatigue management: Evidence and guidelines for practice. *Cancer* 2001; 92(6 Suppl): 1699-1707
18. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: Guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999; 4:1-10
19. Richardson A. Fatigue in cancer patients: a review of the literature. *Eur J Cancer Care (English language ed.)* 1995; 4:20-32
20. Smets EM, Garssen B, Cull A, de Haes JC. The multidimensional Fatigue Inventory (MFI): psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J of Psychosomat Res*; 39(3):315-25
21. Smets EM, Garssen B, Cull A, de Haes JC. Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. *Br J Cancer* 1996; 73(2): 241-5
22. Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of healthy volunteers without cancer. *Ann Oncol* 2000; 11:561-7
23. Stone P, Richards M, Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34(11): 1670-76
24. Valentine AD and Meyers CA. Cognitive and mood disturbances as causes and symptoms of fatigue in cancer patients. *Cancer* 2001; 92(6 Suppl): 1684-8
25. Visser MRM, Smets EMA. Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *Support Care Cancer* 1998; 6: 101-8
26. Ware JE Jr y Sherbourne CD. A 36-item Short Form Health Survey (SF-36): Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83
27. Yamamura M, Suzuki M., Matsumoto K. Synthesis and pharmacological action of TRH analog peptide (Taltirelin). *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 1997;110 Suppl 1:33P-38P.

28. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361-70

REIVINDICACIONES

1. El uso de un fármaco seleccionado de hormona liberadora de tirotropina (TRH), análogos de TRH, sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de TRH y análogos de TRH en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de fatiga idiopática relacionada con el cáncer en un paciente humano que padece un trastorno neoplásico.

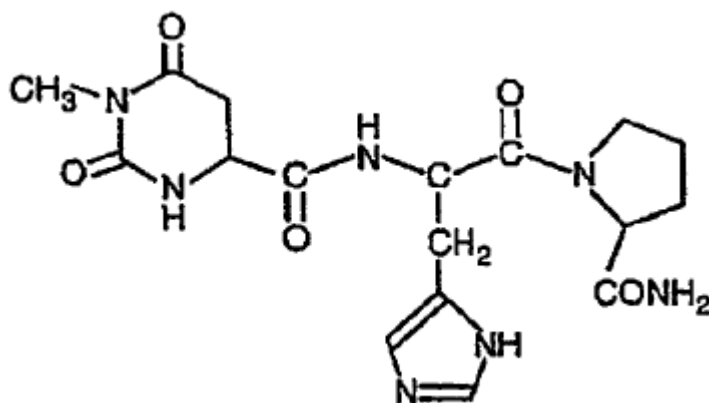
2. Uso según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una fatiga grave y persistente que no es aliviada por el descanso.

3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el fármaco es TRH o un análogo peptidomimético de TRH.

4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento adecuado para el tratamiento de un paciente que ha experimentado al menos uno de cirugía, tratamiento de radiación, tratamiento con un agente quimioterapéutico y tratamiento con agente inmunoterapéutico.

5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento adecuado para su uso en sujetos que presentan disfunción del eje HPA y/o actividad proinflamatoria.

6. Uso según la reivindicación 3, en el que el análogo peptidomimético de TRH tiene la fórmula:



7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento para administración por vía oral, transdérmicamente, mediante inhalación, mediante inyección, nasalmente o rectalmente.

8. Uso según la reivindicación 7 en la fabricación de un medicamento en una forma de dosificación para administración por vía oral de una a tres veces al día de manera que se proporcione de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg de un análogo peptidomimético de TRH al día.

9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento en una forma de dosificación que comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg de un análogo peptidomimético de TRH.