

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 731**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61K 31/569** (2006.01)

**A61K 31/235** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/567** (2006.01)

**A61K 31/573** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2004 E 04757208 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 1648439**

54 Título: **Terapia con antiglucocorticoides para la prevención del daño neurológico en neonatos prematuros**

30 Prioridad:

**23.07.2003 US 489601 P**

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

**18.03.2015**

73 Titular/es:

**CORCEPT THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
149 COMMONWEALTH DRIVE  
MENLO PARK, CA 94025, US**

72 Inventor/es:

**BELANOFF, JOSEPH K.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 531 731 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

Terapia con antiglucocorticoides para la prevención del daño neurológico en neonatos prematuros.

5 **Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio en virtud de 35 USC § 119(e) de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 60/489,601, presentada el 23 de Julio de 2003.

10 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a un método para prevenir el daño neurológico en un neonato prematuro de bajo peso al nacer dependiente de ventilador que necesite terapia postnatal con glucocorticoides.

15 **Antecedentes de la invención**

El bajo peso al nacer (menos de 2.500 gramos) representa el siete por ciento de todos los nacimientos en los Estados Unidos y es el factor más importante asociado con la mortalidad infantil (National Center for Health Statistics, Healthy People 2000: Maternal and Infant Health Progress Review, 1999).

20 La enfermedad pulmonar crónica (EPC), también conocida como displasia broncopulmonar es una complicación frecuente y creciente en neonatos prematuros, que se presenta habitualmente en las primeras 4 semanas después del nacimiento. La incidencia y la gravedad de la EPC son inversamente proporcionales a la edad gestacional. Junto con el síndrome de dificultad respiratoria (SDR; también denominada enfermedad de la membrana hialina), es una de las principales causas de mortalidad infantil en los países desarrollados (National Heart Lung and Blood Institute, Publicación NIH Núm. 98-4081, 1998). La EPC es una complicación frecuente en los neonatos prematuros con SDR, aunque cualquier neonato con problemas respiratorios graves está en riesgo de padecer EPC. La SDR se produce durante las primeras horas después del nacimiento y es causada por la deficiencia de tensioactivo. La falta de tensioactivo conduce al colapso de los alvéolos, disminución de la capacidad pulmonar y edema. Los neonatos prematuros con SDR tienen dificultad para respirar y tienen un aumento de la demanda de oxígeno, requiriendo tratamiento con oxígeno suplementario y ventilación mecánica. La falta de tensioactivo conduce a la inflamación pulmonar, que se agrava aún más por la toxicidad del oxígeno, el barotrauma de la ventilación mecánica, y la infección (Cole, Exp. Opin. Invest. Drugs 9:53, 2000). Aunque la patogénesis de la EPC no se entiende completamente, la inflamación pulmonar es una característica común en todos los neonatos con la enfermedad. La inflamación y la lesión conducen a crecimiento y desarrollo pulmonares retardados.

El tratamiento postnatal con glucocorticoides reduce la inflamación y la hinchazón de las vías respiratorias en los neonatos prematuros de bajo peso al nacer dependientes de ventilador, y da como resultado cambios clínicos observables incluyendo el aumento de la distensibilidad pulmonar, disminución de la resistencia de las vías respiratorias, y destete acelerado por la ventilación mecánica y el oxígeno suplementario (Cole, más arriba). Informes recientes muestran que aproximadamente 40% de los neonatos de peso extremadamente bajo al nacer reciben dicho tratamiento (Barrington, *BMC Pediatrics* 1:1, 2001). Esto es significativo porque los neonatos de peso extremadamente bajo al nacer representan aproximadamente 1,4% de los 3,5 millones de neonatos nacidos en los Estados Unidos cada año (véase, por ejemplo, Barrington, más arriba).

45 En la mayoría de las especies, incluyendo el hombre, el glucocorticoide fisiológico es el cortisol (hidrocortisona). Los glucocorticoides son secretados en respuesta a la ACTH (corticotropina), y son responsivas en el plazo de minutos a muchos estreses físicos y psicológicos, incluyendo trauma, cirugía, ejercicio, ansiedad y depresión. El cortisol actúa uniéndose a un receptor de glucocorticoides, intracelular (GR).

50 Se ha postulado que los niveles elevados de cortisol son neurotóxicos, particularmente en el hipocampo, (Véase, por ejemplo, Sapolsky et al., *Ann. NY Acad. Sci.* 746: 294, 1994; Silva, *Annu. Rev. Genet.* 31:527, 1997; de Leon et al., *J. Clin. Endocrinol & Metab.* 82:3251, 1997). Los estudios de sujetos humanos que han recibido tratamiento con glucocorticoides exógenos a niveles terapéuticos han sugerido que los glucocorticoides pueden desempeñar un papel en el deterioro de la memoria reversible a corto plazo. (Véase, p. ej., Wolkowitz et al., *Am J. Psychiatry* 147: 1297, 1990; Keenan et al., *Neurology.* 47: 1396, 1996; Newcomer et al., *Arch Gen. Psychiatry* 56:527-533, 1999).

60 Así, a pesar del éxito de la terapia con glucocorticoides para el tratamiento de la inflamación pulmonar en los neonatos prematuros de bajo peso al nacer dependientes de ventilador, existe una creciente preocupación con respecto a los efectos adversos a corto y largo plazo experimentados por los neonatos prematuros tratados con glucocorticoides. Los efectos adversos a corto plazo pueden incluir hiperglucemia, hipertensión, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, hemorragia gastrointestinal y perforaciones, falta de crecimiento y la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (Véase Shah, et al., *Cochrane Database Syst. Rev.* 1:CD002058, 2003). Los trastornos neurológicos a largo plazo son, sin embargo, los efectos adversos más desconcertantes. Los estudios de neonatos prematuros demuestran que, a largo plazo, hay un aumento de las tasas de parálisis cerebral en los que recibieron tratamiento frente a los que no recibieron tratamiento, y probables aumentos de las tasas de discapacidad

en el neurodesarrollo total (Barrington, *más arriba*). En ratas, la administración de glucocorticoides en los últimos días de gestación o dos primeras semanas de vida posnatal a dosis que imitan dosis de la terapia pulmonar, conduce a un deterioro neurológico, incluyendo la aceleración de la diferenciación de células diana específicas en el sistema nervioso central (véase, *p. ej.*, Carlos, et al., *Teratology* 46:45, 1992).

Debido a la creciente evidencia de que el tratamiento con glucocorticoides afecta el desarrollo neurológico, varios expertos en la materia han instado a abandonar el tratamiento con glucocorticoides por completo, a pesar de su éxito en la reducción de la inflamación y acelerar el proceso de destete de neonatos fuera de ventiladores (Véase, por ejemplo, Barrington, *más arriba*; Shah, *más arriba*; Committee on Fetus and Newborn, *Pediatrics* 109:330, 2002). De este modo, mientras que la terapia con glucocorticoides es un tratamiento rápido y eficaz para la inflamación, el riesgo potencial de daño neurológico permanente amenaza con eliminar este tratamiento prometedor.

Afortunadamente, ahora se ha descubierto que la inhibición de la actividad del receptor de glucocorticoides en el sistema nervioso central de los neonatos prematuros de bajo peso al nacer dependientes del ventilador mediante la administración intratecal concomitante de antiglucocorticoides durante la terapia posnatal con glucocorticoides puede prevenir o revertir el daño neurológico causado por la terapia posnatal con glucocorticoides. Así, la invención satisface una necesidad de métodos eficaces para prevenir los efectos secundarios neurológicos dañinos de la terapia posnatal con glucocorticoides a la vez que permite el máximo beneficio de la terapia posnatal con glucocorticoides que se vaya a realizar.

### **Compendio de la invención**

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para prevenir el daño neurológico en neonatos prematuros de bajo peso al nacer dependientes del ventilador que reciben terapia posnatal con glucocorticoides. El método comprende la administración intratecal concomitante de antagonistas del receptor de glucocorticoides con glucocorticoides postnatales.

En una realización, el glucocorticoide posnatal se selecciona del grupo que consiste en dexametasona y betametasona. En una realización, la iniciación de terapia con glucocorticoides posnatal se produce en el plazo de las 96 horas posteriores al nacimiento. En otra realización la iniciación de la terapia posnatal con glucocorticoides ocurre en el plazo de 3 a 14 días después del nacimiento.

En una realización de la administración del antagonista del receptor de glucocorticoides se inicia al mismo tiempo que la terapia posnatal con glucocorticoides.

En una realización, el neonato prematuro de bajo peso al nacer pesa 2500 gramos o menos. En otra realización, neonato prematuro de bajo peso al nacer pesa 1500 gramos o menos. En otra realización, el neonato prematuro el bajo peso al nacer pesa 1000 gramos o menos.

En una realización, el antagonista del receptor de glucocorticoides comprende un esqueleto esteroideo con al menos un resto que contiene fenilo en la posición 11-beta del esqueleto esteroideo. En otra realización, el resto que contiene fenilo en la posición 11-beta del esqueleto esteroideo es un resto dimetilaminofenilo. En una realización preferida, el antagonista del receptor de glucocorticoides comprende mifepristona. En otra realización, el antagonista del receptor de glucocorticoides se selecciona del grupo que consiste en 11- $\beta$ -(4-dimetil-aminoetoxifenil)-17 $\alpha$ -propinil-17 $\beta$ -hidroxi-4,9-estradien-3-ona, y 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -19-(4-metil-fenil)androsta-4,9(11)-dien-3-ona.

En una realización, el antagonista del receptor de glucocorticoides se selecciona del grupo que consiste en 4 $\alpha$ (S)bencil-2(R)prop-1-inil-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,9,10,10 $\alpha$ (R)octahidro-fenantreno-2,7-diol y 4 $\alpha$ (S)bencil-2(R)-cloroetil-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,9,10,10 $\alpha$ (R)octahidro-fenantreno-2,7-diol. En una realización alternativa, el antagonista del receptor de glucocorticoides es (11 $\beta$ ,17 $\beta$ )-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona.

La invención también proporciona un kit para la prevención del daño neurológico en un neonato prematuro de bajo peso al nacer dependiente del ventilador que recibe terapia posnatal con glucocorticoides, en donde el kit comprende un antagonista específico del receptor de glucocorticoides y un material didáctico que ilustra las indicaciones, dosis y pauta de administración intratecal para el antagonista del receptor de glucocorticoides de forma concomitante a un glucocorticoide posnatal, en una dosis eficaz para prevenir el daño neurológico al neonato del glucocorticoide posnatal. En una realización, el antagonista del receptor de glucocorticoides incluido en el kit es la mifepristona.

Por lo tanto, la invención proporciona un nuevo tratamiento eficaz para la prevención del daño neurológico en los neonatos prematuros de bajo peso al nacer dependientes del ventilador que reciben terapia posnatal con glucocorticoides.

## Descripción detallada de la invención

### Definiciones

- 5 El término "cortisol" se refiere a una familia de composiciones también denominadas hidrocortisona y análogos sintéticos o naturales cualesquiera de los mismos. Esto incluye glucocorticoides (también conocidos como glucocorticosteroides o corticoides).
- 10 El término "receptor de glucocorticoides" según se utiliza en la presente memoria se refiere a una familia de receptores intracelulares también referidos como receptores de cortisol, que se unen específicamente al cortisol y/o análogos de cortisol. El término incluye isoformas de receptores de glucocorticoides, receptores de glucocorticoides y receptores de glucocorticoides recombinantes mutados.
- 15 Los términos "antagonista del receptor de glucocorticoides", "antagonista de GR", "antiglucocorticoide", "bloqueador de glucocorticoides" se refieren a cualquier composición o compuesto que inhibe (suscita antagonismo) al menos parcialmente sobre la respuesta biológica que resulta de la unión de un agonista del receptor de glucocorticoides, tal como cortisol, o análogos de cortisol, sintéticos o naturales, a un receptor de glucocorticoides. Un "antagonista del receptor de glucocorticoides" puede unirse por sí mismo a un receptor de glucocorticoides, o puede inhibir la unión de un agonista a un receptor de glucocorticoides, o puede bloquear las actividades biológicas aguas abajo que resultan de la unión de un agonista del receptor de glucocorticoides a un receptor de glucocorticoides. Por lo tanto, un "antagonista del receptor de glucocorticoides" o "antiglucocorticoide" se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un receptor de glucocorticoides a un agonista.
- 25 El término "mifepristona" se refiere a una familia de composiciones también conocida como RU486, o RU38.486, o 17-β-hidroxi-11-β-(4-dimetil-amino-fenil)-17-α-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona), o 11-β-(4-dimetilaminofenil)-17-β-hidroxi-17-α-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona). También se describen en la presente memoria análogos de los mismos, que se unen al receptor de glucocorticoides, típicamente con elevada afinidad, e inhiben los efectos biológicos iniciados/mediados por la unión de cualquier cortisol o análogo de cortisol a un receptor de GR. Los nombres químicos para RU-486 varían; por ejemplo, RU486 también se ha denominado: 11β-[p-(dimetilamino)fenil]-17β-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona; 11β-(4-dimetil-aminofenil)-17β-hidroxi-17α-(prop-1-inil)estra-4,9-dien-3-ona; 17β-hidroxi-11β-(4-dimetilamino-1)-17α-(propinil-1)estra-4,9-dien-3-ona; 17β-hidroxi-11β-(4-dimetilamino-1)-17α-(propinil-1)-S; (11β, 17β)-11-[4-dimetilamino)-fenil]-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona; y 11β-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-17α-(prop-1-inil)-D-4,9-estradien-17β-ol-3-ona.
- 30 El término "daño neurológico" según se utiliza en la presente memoria se refiere a daño en el sistema nervioso, que da lugar a anomalías estructurales o funcionales. A modo de ejemplo, pero no de limitación, daño neurológico puede incluir disminución del crecimiento del cerebro, disminución del número de células en el cerebro y el cerebelo, disminución del ADN cerebelar, disminución de la actividad del receptor de glucocorticoides en el hipocampo, y disminución de la mielinización. El daño neurológico también puede manifestarse en forma de reducción del tamaño del cerebro prematuro, parálisis cerebral, actividad motora anormal, retinopatías, o déficits cognitivos. Los métodos para medir el daño neurológico son conocidos en la técnica.
- 35 El término "parálisis cerebral" se refiere a un grupo de trastornos crónicos que daña el control del movimiento que generalmente no empeora, pero puede cambiar con el tiempo. Los síntomas incluyen dificultad con las habilidades motoras finas, dificultad para mantener el equilibrio o para caminar, movimientos involuntarios. Los síntomas exactos varían de persona a persona.
- 40 El término "prevención" se refiere a cualquier indicio de éxito en la prevención, tratamiento o mejora del daño, lesión, patología o afección neurológicos, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como reducción; remisión; disminución de los síntomas, la prevención o reducción del daño o lesión neurológicos, que hace la afección más tolerable para el neonato; haciendo el punto final de la degeneración menos debilitante; mejorando el bienestar físico o mental de un paciente. Por ejemplo, el éxito del tratamiento por medio de los métodos de la invención puede medirse mediante la comparación con neonatos prematuros de bajo peso al nacer dependientes del ventilador no recibieron la administración concomitante de antiglucocorticoides con la terapia postnatal con glucocorticoides. La prevención, el tratamiento o la mejora de los síntomas pueden basarse en parámetros objetivos o subjetivos; incluyendo los resultados de un examen físico, la biopsia o examen microscópico de una muestra de tejido, o cualquier otro medio apropiado conocido en la técnica.
- 45 El término "prematuro" se refiere a un neonato nacido antes de las 37 semanas de gestación. Esto incluye términos tales como neonato prematuro o bebé prematuro. El término "neonato prematuro de bajo peso al nacer" se refiere a un neonato prematuro que pesa menos de 2.500 gramos al nacer. Este término incluye a los neonatos prematuros que se describen como de bajo peso al nacer (menos de 2.500 gramos), muy bajo peso al nacer (menos de 1.500 gramos) y extremadamente bajo peso al nacer (menos de 1.000 gramos).
- 50 El término "ventilador" se refiere un dispositivo para el mantenimiento de la respiración artificial, tal como un
- 55
- 60
- 65

ventilador mecánico, también llamado un respirador. El término "dependiente de ventilador" se refiere a la necesidad de un medio mecánico de ventilación para mantener la respiración.

El término "terapia postnatal con glucocorticoides" se refiere a la administración de glucocorticoides después del nacimiento. La terapia postnatal con glucocorticoides se puede administrar con el propósito de prevenir la enfermedad pulmonar crónica en un neonato prematuro, o se puede administrar para cualquier otro propósito conocido en la técnica. La terapia postnatal con glucocorticoides comprende el tratamiento tanto inhalado como sistémico, y se puede iniciar en cualquier momento entre el nacimiento y los 14 días después del nacimiento. El término "terapia postnatal con glucocorticoides" incluye, pero no se limita a la terapia administrada en el plazo de las 96 horas del nacimiento así como la que se inicia 3-14 días después del nacimiento. La terapia postnatal con glucocorticoides se puede administrar profilácticamente o terapéuticamente. Por lo general la terapia profiláctica se inicia el plazo de 3 días o menos después del nacimiento, antes de que el neonato muestre signos de enfermedad pulmonar crónica u otros síntomas que pueden indicar la necesidad de tratamiento postnatal con glucocorticoides. La terapia postnatal con glucocorticoides también se puede iniciar terapéuticamente en respuesta a los síntomas. El término "glucocorticoide postnatal" se refiere a cualquier glucocorticoide suministrado en cualquier momento entre el nacimiento y 14 días.

El término "administración concomitante" de antagonista del receptor de glucocorticoides con un glucocorticoide postnatal se refiere a la administración del antagonista del receptor de glucocorticoides y el glucocorticoide postnatal en momentos tales que tanto el glucocorticoide postnatal como el antagonista del receptor de glucocorticoides pueden alcanzar una cantidad terapéuticamente eficaz en un momento apropiado del uno con respecto al otro. Aunque la administración concomitante implica típicamente administración concurrente (*es decir* al mismo tiempo) del antiglucocorticoide con respecto a la administración del glucocorticoide postnatal, el antiglucocorticoide también se puede administrar concomitantemente antes o después de la iniciación de la terapia con glucocorticoides si se requiere tal sincronización para el glucocorticoide postnatal y el antagonista del receptor de glucocorticoides para llegar a una cantidad terapéuticamente eficaz en un momento apropiado del uno con respecto al otro. Un experto normal en la técnica, basándose en la información proporcionada en la presente memoria y que tiene conocimiento del glucocorticoides postnatal y de la administración al sistema nervioso central de los antagonistas de los receptores de glucocorticoides, no tendrá ninguna dificultad para determinar la duración, la secuencia, y las dosis apropiadas para la administración del antagonista del receptor de glucocorticoides con respecto a la dosis del glucocorticoide postnatal.

El término "intratecal" se refiere a la introducción en o aparición en el espacio debajo de la membrana aracnoides del cerebro o la médula espinal. Se pretende que el término "administración intratecal" incluya el suministro de una formulación directamente al líquido cefalorraquídeo de un sujeto, por medio de mecanismos que incluyen lo que se entiende en la técnica que comprende inyección intratecal, así como inyección cisterna lateral (descrito por Lazorthes et al. *Advances in Drug Delivery Systems and Applications in Neurosurgery*, 143-192 and Omay et al., *Cancer Drug Delivery*, 1: 169-179). La administración puede lograrse mediante inyección directa de la formulación o por el uso de bombas de infusión. La inyección puede ser, por ejemplo, en forma de una inyección en embolada o infusión continua (p. ej., utilizando bombas de infusión).

## Introducción

La invención proporciona un método para prevenir el daño neurológico en un neonato prematuro de bajo peso al nacer dependiente de ventilador que recibe terapia postnatal con glucocorticoides. El método comprende la administración por vía intratecal de un antagonista del receptor de glucocorticoides concomitante con un glucocorticoide postnatal en una dosis eficaz para prevenir el daño neurológico para el neonato del glucocorticoide postnatal.

Los glucocorticoides se utilizan en el período neonatal para tratar o prevenir la enfermedad pulmonar crónica (EPC) en los bebés prematuros. Como se señaló anteriormente, la terapia con glucocorticoides puede prevenir o tratar la enfermedad pulmonar crónica en los neonatos prematuros, pero el uso de glucocorticoides puede estar asociado con ciertos efectos adversos como daño neurológico y retraso en el desarrollo.

Ahora se ha descubierto que el daño neurológico que se puede producir como resultado de la administración de glucocorticoides a los neonatos prematuros se puede prevenir mediante la administración intratecal de un antiglucocorticoide concomitante con la terapia con glucocorticoides. En una realización preferida, el antiglucocorticoide se administra por medio de inyección directa en el líquido cefalorraquídeo del neonato.

En los seres humanos, los receptores de glucocorticoides están presentes en dos formas: un GR alfa de unión a ligando de 777 aminoácidos; y, una isoforma GR-beta que difiere solamente en los últimos quince aminoácidos. Los dos tipos de GR tienen una alta afinidad por sus ligandos específicos, y se considera que funcionan a través de las mismas vías de transducción. Los glucocorticoides se unen los receptores actuando de este modo como agonistas para activar una respuesta biológica.

Los efectos biológicos de glucocorticoides tales como la dexametasona y la betametasona, incluyendo patologías o

disfunciones que se pueden desarrollar en un neonato prematuro que recibe terapia con glucocorticoides, se pueden modular y controlar a nivel del receptor de glucocorticoides utilizando antagonistas del receptor. Varias clases diferentes de agentes son capaces de actuar como antagonistas de GR, es decir, para bloquear los efectos fisiológicos de la unión GR-agonista (el agonista natural es el cortisol). Estos antagonistas incluyen composiciones que, mediante la unión a GR, bloquean la capacidad de un agonista para unirse eficazmente a y/o activar el GR. Una familia de antagonistas de GR conocidos, mifepristona y compuestos relacionados, son agentes anti-glucocorticoides eficaces y potentes en seres humanos (Bertagna, J. Clin. Endocrinol. Metab. 59:25, 1984). La mifepristona se une al GR con alta afinidad, con una K de disociación  $<10^{-9}$  M (Cadepond, Annu. Rev. Med. 48:129, 1997). Por lo tanto, en una realización de la invención, la mifepristona y compuestos relacionados se administran a neonatos prematuros de bajo peso al nacer que están recibiendo terapia postnatal con glucocorticoides, para evitar el daño neurológico en el neonato.

Puesto que los métodos de la invención incluyen el uso de cualquier medio para inhibir los efectos biológicos de un GR unido a agonista, se exponen los compuestos y composiciones ilustrativas que se pueden utilizar para tratar y por lo tanto prevenir el daño neurológico en neonatos prematuros de bajo peso al nacer que reciben terapia postnatal con glucocorticoides, pero no se pretende que estos ejemplos sean limitantes. También se describen procedimientos de rutina que se pueden utilizar para identificar otros compuestos y composiciones capaces de bloquear la respuesta biológica causada por una interacción GR-agonista para su uso en la práctica de los métodos de la invención. Puesto que la invención proporciona la administración de estos compuestos y composiciones como productos farmacéuticos, también se exponen a continuación los medios de rutina para determinar los regímenes y formulaciones de fármacos antagonista de GR para poner en practicar los métodos de la invención.

Diagnóstico de neonatos prematuros de bajo peso al nacer dependientes de ventilador que necesitan tratamiento con antiglucocorticoides para prevenir lesiones neurológicas

#### A. Evaluación y diagnóstico de neonatos prematuros en necesidad de tratamiento con antiglucocorticoides

Cualquier neonato que reciba terapia con glucocorticoides se beneficiaría del tratamiento con antiglucocorticoides de acuerdo con los métodos de la invención. Sin embargo, los neonatos prematuros de bajo peso al nacer dependientes del ventilador que reciben terapia postnatal con glucocorticoides para tratar o prevenir la enfermedad pulmonar crónica son candidatos preferidos.

El neonato puede estar recibiendo terapia postnatal con glucocorticoides como terapia profiláctica, en donde el tratamiento con glucocorticoides se inició antes de que el neonato mostrara signos de síndrome de dificultad respiratoria o enfermedad pulmonar crónica, o el neonato puede estar en terapia temprana para el tratamiento de síntomas de la enfermedad. En los casos en los que el neonato está en la terapia temprana el infante tiene típicamente 3-14 días. El neonato puede estar recibiendo terapia postnatal con glucocorticoides por cualquier medio conocido en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento con glucocorticoides puede administrarse sistémicamente en pulsos o reduciéndolo a lo largo del tiempo o puede ser administrado por inhalación mediante aerosol. En algunos casos, la terapia postnatal con glucocorticoides comprende la administración de dexametasona o betametasona.

Tratamiento de neonatos prematuros de bajo peso al nacer dependientes de ventilador que reciben terapia posnatal con glucocorticoides con antagonistas de receptores de glucocorticoides

#### I. Antagonistas de receptores de glucocorticoides para reducir el daño neurológico

La invención proporciona un método para prevenir daños neurológicos en neonatos prematuros de bajo peso al nacer dependientes de ventilador que están recibiendo terapia postnatal con glucocorticoides. El método proporciona la utilización de cualquier composición o compuesto que pueda bloquear una respuesta biológica asociada con la unión de cortisol o un análogo de cortisol a un GR. Los antagonistas de la actividad de GR utilizados en los métodos de la invención están bien descritos en la literatura científica y de patentes. Unos pocos ejemplos ilustrativos se exponen a continuación.

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

Los antagonistas de glucocorticoides esteroideos se administran para prevenir el daño neurológico en los neonatos prematuros de bajo peso al nacer en diversas realizaciones de la invención. Los antiglucocorticoides esteroideos se pueden obtener mediante la modificación de la estructura básica de los agonistas de glucocorticoides, es decir, formas variadas del esqueleto esteroideo. La estructura del cortisol se puede modificar de varias maneras. Las dos clases más comúnmente conocidas de modificaciones estructurales de la cadena principal esteroidea del cortisol para crear antagonistas de glucocorticoides incluyen modificaciones del grupo 11-beta hidroxil y modificación de la cadena lateral 17-beta (véase, por ejemplo, Lefebvre, J. Steroid Biochem. 33: 557-563, 1989).

Los ejemplos de los antagonistas de GR esteroideos incluyen compuestos esteroideos de tipo andrógeno como los descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.929.058, y los compuestos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.296.206; 4.386.085; 4.447.424; 4.477.445; 4.519.946; 4.540.686; 4.547.493; 4.634.695;

4.634.696; 4.753.932; 4.774.236; 4.808.710; 4.814.327; 4.829.060; 4.861.763; 4.912.097; 4.921.638; 4.943.566; 4.954.490; 4.978.657; 5.006.518; 5.043.332; 5.064.822; 5.073.548; 5.089.488; 5.089.635; 5.093.507; 5.095.010; 5.095.129; 5.132.299; 5.166.146; 5.166.199; 5.173.405; 5.276.023; 5.380.839; 5.348.729; 5.426.102; 5.439.913; 5.616.458. 5.696.127 y 6.303.591. Tales antagonistas de GR esteroideos incluyen cortexolona, dexametasona-oxetanona, 19-nordeoxicorticosterona, 19-norprogesterona, cortisol-21-mesilato; dexametasona-21-mesilato, 11 $\beta$ -(4-dimetilaminoetoxifenil)-17 $\alpha$ -propinil-17 $\beta$ -hidroxi-4,9-estradien-3-ona (RU009), y 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -19-(4-metilfenil)androsta-4,9(11)dien-3-ona (RU044).

Otros ejemplos de antiglucocorticoides esteroideos son descritos por Van Kampen et al. (2002) Eur. J. Pharmacol. 457(2-3): 207, el documento WO 03/043640, el documento EP 0 683 172 B1 y el documento EP 0 763 541 B1. El documento EP 0 763 541 B1 y Hoyberg et al, J. Int'l of Neuro-psychopharmacology, 5: Sup. 1, S148 (2002); describe el compuesto (11 $\beta$ ,17 $\beta$ )-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona (ORG 34517), que en una realización preferida, se administra en una cantidad eficaz para prevenir el daño neurológico en un neonato prematuro que recibe terapia postnatal con glucocorticoides.

### 1. Eliminación o sustitución del grupo 11-beta hidroxil

Los agonistas de glucocorticoides con esqueletos esteroideos modificados que comprenden la eliminación o sustitución del grupo 11-beta hidroxil se administran en una realización de la invención. Esta clase incluye antiglucocorticoides naturales, incluyendo derivados de cortexolona, progesterona y testosterona, y composiciones sintéticas, tales como la mifepristona (Lefebvre, et al., *Supra*). Las realizaciones preferidas de la invención incluyen todos los derivados del esqueleto de 11-beta-aril esteroide debido a que estos compuestos están desprovistos de actividad de unión del receptor de progesterona (PR) (Agarwal, FEBS 217:221-226, 1987). Otra realización preferida comprende un derivado del esqueleto de 11-beta-fenilaminodimetil esteroide, es decir, mifepristona, que es tanto un antiglucocorticoide como un agente anti-progesterona eficaz. Estas composiciones actúan como antagonistas del receptor de esteroides de unión reversible. Por ejemplo, cuando se une a un 11-beta-fenilaminodimetil esteroide, el receptor de esteroides se mantiene en una conformación que no puede unirse a su ligando natural, como el cortisol en el caso del GR (Cadepond, 1997, más arriba).

Los 11-beta-fenil-aminodimetil esteroides sintéticos incluyen mifepristona, también conocida como RU486, o 17-beta-hidroxi-11-beta-(4-dimetil-amino-fenil)17-alfa-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona). Se ha demostrado que la mifepristona es un potente antagonista de los receptores tanto de progesterona como de glucocorticoides (GR). Otros 11-beta-fenil-aminodimetil esteroides que han demostrado tener efectos antagonistas de GR incluyen RU009 (RU39.009), 11-beta-(4-dimetil-aminoetoxifenil)-17-alfa-(propinil-17beta-hidroxi-4,9-estradien-3-ona) (véase Bocquel, J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 45:205-215, 1993). Otro antagonista de GR relacionado con RU486 es RU044 (RU43.044) 17-beta-hidroxi-17-alfa-19-(4-metil-fenil)androsta-4,9(11)dien-3-ona) (Bocquel, 1993, más arriba). Véase también Teutsch, Steroids 38:651-665, 1981; las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.386.085 y 4.912.097.

Una realización incluye composiciones que contienen la estructura esteroide básica de los glucocorticoides que son antiglucocorticoides irreversibles. Tales compuestos incluyen derivados de alfa-ceto-metanosulfonato de cortisol, tales como el cortisol-21-mesilato (4-pregнено-11-beta, 17-alfa, 21-triol-3,20-diona-21-metanosulfonato y dexametasona-21-mesilato (16-metil-9-alfa-fluoro-1,4-pregnadieno-11 beta, 17-alfa, 21-triol-3,20-diona-21-metanosulfonato). Véase Simons, J. Steroid Biochem. 24:25-32, 1986; Mercier, J. Steroid Biochem. 25:11-20, 1986; Patente de los Estados Unidos Núm. 4.296.206.

### 2. Modificación del grupo de cadena lateral 17-beta

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

### 3. Otras modificaciones del esqueleto esteroideo

Los antagonistas de GR utilizados en las diversas realizaciones de la invención incluyen cualquier modificación del esqueleto esteroideo que efectúa una respuesta biológica resultante de una interacción GR-agonista. Los antagonistas del esqueleto esteroideo pueden ser cualquier variación natural o sintética de cortisol, tal como esteroides adrenales que carecen del grupo metilo C-19, tales como 19-nordeoxicorticosterona y 19-norprogesterona (Wynne, Endocrinology 107:1278-1280, 1980).

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

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

5

B. Antiglucocorticoides no esteroideos como antagonistas.

Los antagonistas de glucocorticoides no esteroideos también se utilizan en los métodos de la invención para prevenir el daño neurológico en los neonatos prematuros de bajo peso al nacer. Estos incluyen miméticos y análogos de proteínas sintéticos, incluyendo entidades moleculares parcialmente peptídicas, pseudopeptídicas y no peptídicas. Por ejemplo, los peptidomiméticos oligoméricos útiles en la invención incluyen peptidosulfonamidas (alfa-beta-insaturadas), derivados de glicina N-sustituídos, oligocarbamatos, peptidomiméticos de oligourea, hidrazinopéptidos, oligosulfonas y similares (véase, por ejemplo, Amour, Int. J. Pept. Protein Res. 43:297-304, 1994; de Bont, Bioorganic & Medicinal Chem. 4:667-672, 1996). La creación y el escrutinio simultáneo de grandes bibliotecas de moléculas sintéticas se puede llevar a cabo utilizando técnicas bien conocidas en la química combinatoria, por ejemplo, ver van Breemen, Anal Chem 69: 2159-2164, 1997; y Lam, Anticancer Drug Des 12:145-167, 1997. El diseño de peptidomiméticos específicos para GR se puede diseñar utilizando de programas informáticos junto con mecanismos de escrutinio de química combinatoria (biblioteca combinatoria) (Murray, J. of Computer-Aided Molec. Design 9:381-395, 1995; Bohm, J. of Computer-Aided Molec. Design 10:265-272, 1996). Tal "diseño racional de fármacos" puede ayudar a desarrollar péptidos isoméricos y confórmeros incluyendo cicloisómeros, isómeros retroinversos, retroisómeros y similares (como comenta Chorev, en TibTech 13:438-445, 1995).

Los ejemplos de los antagonistas de GR no esteroideos incluyen cetoconazol, clotrimazol; *N*-(Trifenilmetil)imidazol; *N*-([2-fluoro-9-fenil]fluorenil)imidazol; *N*-([2-piridil]difenilmetil)imidazol; *N*-(2-[4,4',4"-triclorotritil]oxietil)morfolina; dimaleato de 1-(2-[4,4',4"-triclorotritil]oxietil)-4-(2-hidroxietyl)piperazina; *N*-([4,4',4"-triclorotritil)imidazol; 9-(3-mercapto-1,2,4-triazolil)-9-fenil-2,7-difluorofluorenona; 1-(2-clorotritil)-3,5-dimetilpirazol; 4-(morfolinometil)-A-(2-piridil)benzhidrol; 5-(5-metoxi-2-(*N*-metilcarbamoil)fenil)dibenzosuberol; acetato de *N*-(2-clorotritil)-L-prolinol; 1-(2-clorotritil)-2-metilimidazol; 1-(2-clorotritil)-1,2,4-triazol; 1,*S*-bis(4,4',4"-triclorotritil)-1,2,4-triazol-3-tiol; y *N*-((2,6-dicloro-3-metilfenil)difenil)metilimidazol (véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.051.573); los compuestos antagonistas de GR descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.696.127 y 6.570.020; los compuestos antagonistas de GR descritos en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 20020077356, los antagonistas de receptores de glucocorticoides descritos por Bradley et al., en J. Med. Chem. 45, 2417-2424 (2002), *p. ej.*, 4 $\alpha$ (*S*)-Bencil-2(*R*)-cloroetil-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,9,10,10 $\alpha$ (*R*)-octahidro-fenantreno-2,7-diol ("CP 394531") y 4 $\alpha$ (*S*)-Bencil-2(*R*)-prop-1-inil-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,9,10,10 $\alpha$ (*R*)-octahidro-fenantreno-2,7-diol ("CP 409069"); los compuestos descritos en la Solicitud Internacional PCT Núm. WO 96/19458, que describe compuestos no esteroideos que son antagonistas altamente selectivos de alta afinidad para receptores de esteroideos, tales como 6-sustituído-1,2-dihidro-*N*-protegido-quinolinas; y algunos ligandos opioides  $\kappa$ , tales como los compuestos opioides  $\kappa$  dinorfina-1,13-diamida, U50.488 (*trans*-(1*R*,2*R*)-3,4-dicloro-*N*-metil-*N*-[2-(1-pirrolidinil)ciclohexil]bencenoacetamida), bremazocina y etilceticlazocina; y el ligando no específico de los receptores opioides, naloxona, como describen Evans et al., en Endocrin., 141:2294-2300 (2000).

Antagonistas del receptor de glucocorticoides como composiciones farmacéuticas

Los antagonistas de receptores de glucocorticoides se pueden preparar como formulaciones farmacéuticas de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de productos farmacéuticos. Tales fármacos pueden contener agentes colorantes y agentes conservantes. Cualquier formulación antagonista del receptor de glucocorticoides se puede mezclar con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación.

Las composiciones comprenden al menos un compuesto de esta invención combinado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos normales en la técnica, y ellos, y los métodos de formulación de las composiciones, se pueden encontrar en referencias convencionales tales como Remington's, *más arriba*. Los vehículos líquidos adecuados, especialmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina acuosa, solución de dextrosa acuosa y glicoles.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen un antagonista del receptor de glucocorticoides mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un alquileo óxido con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilen-oxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhidrido de hexitol (p. ej., monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo o uno o más agentes colorantes. Las formulaciones

65

se pueden ajustar según la osmolaridad.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo un antagonista del receptor de glucocorticoides en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como la parafina líquida; o una mezcla de éstos. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Estas formulaciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Como ejemplo de un vehículo oleoso inyectable, véase, p. ej., Minto, J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997. Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descrito anteriormente, o una mezcla de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante o un agente colorante.

En otra realización, las formulaciones de antagonista de GR de la invención son útiles para la administración en una cavidad corporal o lumen de un órgano. Las formulaciones para la administración comprenderán comúnmente una solución del antagonista de GR (p. ej., mifepristona) disuelto en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua y la solución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijados estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijado suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden utilizar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables. Estas soluciones son estériles y generalmente están libres de materia no deseable. Estas formulaciones pueden esterilizarse por medio de técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas tales como agentes para el ajuste del pH y tamponadores, agentes de ajuste de toxicidad, p. ej., acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares. La concentración de antagonista de GR en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente basándose en volúmenes de fluido, viscosidades, peso corporal, y similares, de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado y las necesidades del paciente.

Después de que se ha formulado un medicamento que comprende un antagonista del receptor de glucocorticoides de la invención en un vehículo aceptable, éste se puede colocar en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. Para la administración de antagonistas del receptor de glucocorticoides, tal etiquetado incluiría, por ejemplo, instrucciones relativas a la cantidad, frecuencia y método de administración. En una realización, la invención proporciona un kit para la prevención de daño neurológico en un neonato prematuro de bajo peso al nacer que recibe terapia de glucocorticoides que incluye un antagonista del receptor de glucocorticoides y material didáctico que ilustra las indicaciones, dosis y pauta de administración del antagonista del receptor de glucocorticoides.

#### Determinación de los regímenes de dosificación para los antagonistas del receptor de glucocorticoides

Los métodos de la invención evitan el daño neurológico en un neonato prematuro de bajo peso al nacer que está recibiendo terapia postnatal con glucocorticoides. La cantidad de antagonista de receptor de glucocorticoides adecuada para lograr esto se define como una "dosis terapéuticamente eficaz" o una "dosis eficaz". El programa de dosificación y las cantidades eficaces para este uso, es decir, el "régimen de dosificación" dependerá de una variedad de factores, incluyendo el modo de administración del antiglucocorticoide, la existencia o severidad de la enfermedad pulmonar crónica, la dosis de glucocorticoides, el peso de nacimiento del neonato, así como el estado físico del neonato, la edad y similares.

El estado de la técnica permite al médico determinar el régimen de dosificación para cada neonato individual, teniendo en cuenta el antagonista del receptor de glucocorticoides concreto que se vaya a utilizar para la prevención del daño neurológico, así como el glucocorticoide particular que esté siendo administrado como terapia postnatal con glucocorticoides. De hecho, la dosis terapéuticamente eficaz de antiglucocorticoide tomará en consideración la naturaleza, la identidad y la dosis del glucocorticoide postnatal. Típicamente, el glucocorticoide postnatal se administra a un neonato prematuro en cantidades que varían de aproximadamente 0,5 µg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por neonato por día, a veces entre aproximadamente 15 µg y aproximadamente 750 µg/kg de peso corporal por neonato por día, o quizás de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 500 µg/kg de peso corporal por neonato cada día. El glucocorticoide se puede administrar en un intervalo de concentraciones a lo largo de un período de tiempo, y puede permanecer constante durante un período de tiempo o podría disminuir.

Las dosis intratecales eficaces de antiglucocorticoide son significativamente inferiores a las dosis sistémicas eficaces (véase p. ej., De Kloet ER, et al. (1988) *Neuroendocrinology* 47:2 109-15; Ratka A, et al. (1989) *Neuroendocrinology* 50:2 117-23 y Aernout, D. et al. (1996) *Endocrinology* 137(11): 4935-4943). Por lo tanto, la dosificación precisa para un antiglucocorticoide será típicamente menor que las dosificaciones citadas anteriormente para los glucocorticoides

postnatales. Otros factores que se deben considerar en el cálculo de la dosis de antiglucocorticoide incluyen las afinidades relativas de los glucocorticoides y del antiglucocorticoide hacia el receptor de glucocorticoide (como se refleja en las constantes de disociación relativa), la vida media del glucocorticoide y el antiglucocorticoide, y la facilidad con que el glucocorticoide atraviesa la barrera hematoencefálica. Mediante la evaluación de un neonato utilizando los métodos descritos en la presente memoria, un experto en la materia será capaz de determinar si un paciente está respondiendo al tratamiento y conocerá cómo ajustar los niveles de dosificación en consecuencia.

A continuación se proporciona un ejemplo de cómo una persona con conocimiento práctico puede determinar la cantidad inicial de antiglucocorticoide que se va a administrar por vía intratecal a los neonatos prematuros dependientes de ventilador. Una dosis de glucocorticoide para un neonato prematuro podría ser 500 µg/kg/día, administrado de tal manera que la concentración en plasma alcanza un máximo de 250 ng/ml en el plazo de 30 minutos de la dosificación sistémica intravenosa. Si el glucocorticoide atraviesa la barrera hematoencefálica con facilidad, pero no con una eficiencia de 100%, esto puede corresponder a un pico de concentración en el líquido cefalorraquídeo de 50 ng/ml. Sin embargo, la concentración real se puede medir por métodos conocidos en la técnica. Si la tasa de dosificación es tal que las concentraciones en plasma y líquido cefalorraquídeo de glucocorticoide se mantienen en sus niveles máximos una vez lograda, y la  $K_d$  para la interacción glucocorticoide-receptor de glucocorticoide es de  $10^{-8}$ , se puede calcular fácilmente la tasa de dosificación y la concentración de la dosis terapéuticamente eficaz de antiglucocorticoide.

Para asegurar que el antiglucocorticoide está presente en el líquido cefalorraquídeo en el momento en el que el glucocorticoide comienza a estar disponible para los receptores de glucocorticoide del sistema nervioso central, la administración del antiglucocorticoide debe comenzar concomitante con la administración de glucocorticoide. Si el antiglucocorticoide se elige de tal manera que la  $K_d$  para la disociación del complejo de antiglucocorticoide-receptor de glucocorticoide es al menos 10 veces menor que la  $K_d$  para la disociación del complejo de glucocorticoide-receptor de glucocorticoide (es decir, el complejo es más fuerte), en ese caso cuando tanto el glucocorticoide como el antagonista del receptor de glucocorticoides están presentes a concentraciones similares en el equilibrio, al menos 90% de sitios de unión al receptor de glucocorticoides estará ocupado por moléculas de antiglucocorticoide, bloqueando así de manera eficaz la acción de los glucocorticoides en el sistema nervioso central. En este ejemplo, la dosis intratecal de antiglucocorticoide se ajustaría, basándose en el volumen estimado de líquido cefalorraquídeo del neonato, para lograr una concentración de 50 ng/ml.

El antiglucocorticoide se puede administrar a un intervalo de concentraciones que muestra paralelismo con la dosis de glucocorticoides postnatal, aunque a un nivel inferior, a lo largo de un período de tiempo. Por ejemplo, un neonato podría recibir una dosis intratecal concomitante inicial que oscila de 150 ng/kg/día a 600 ng/kg/día, durante un período de días, que muestra paralelismo con un programa de dosificación de glucocorticoides postnatal que consiste en 45 µg/kg/día a 180 µg/kg/día. La dosificación puede permanecer constante durante un período de tiempo o podría disminuir. Otras dosificaciones son posibles, y pueden ser determinadas por un experto en la técnica de acuerdo con la descripción proporcionada en la presente memoria y con las necesidades de un neonato concreto.

En resumen, la dosis intratecal eficaz de antiglucocorticoide será pequeña en relación con la dosis de glucocorticoide postnatal. Por lo tanto, las concentraciones de glucocorticoides sistémicos en plasma serán significativamente mayores que las concentraciones de antiglucocorticoide en plasma que pudieran surgir de la fuga de antiglucocorticoide fuera del fluido cerebroespinal. Por lo tanto, independientemente de si el antiglucocorticoide atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica o no, la administración intratecal proporciona una vía eficaz para la administración del antiglucocorticoide que permite la dosificación eficaz para prevenir el daño neurológico asociado con los glucocorticoides postnatales y al mismo tiempo permite que se realice el beneficio sistémico máximo del glucocorticoide postnatal.

#### Métodos de administración

Los antagonistas del receptor de glucocorticoides utilizados en los métodos de la invención se administran directamente en el líquido cefalorraquídeo mediante inyección intratecal.

Las administraciones únicas o múltiples de formulaciones de antagonista del receptor de glucocorticoides se pueden administrar dependiendo de la frecuencia, la cantidad de dosis y la vida media del glucocorticoide postnatal. Típicamente, la dosificación de la formulación antagonista del receptor de glucocorticoides será a una frecuencia similar, pero en una cantidad significativamente inferior a la del glucocorticoide postnatal (De Kloet ER, et al. (1988) *Neuroendocrinology* 47:2 109-15; Ratka A, et al. (1989) *Neuroendocrinology* 50:2 117-23 y Aemout, D. et al. (1996) *Endocrinology* 137(11): 4935-4943). En general, la cantidad de antiglucocorticoide que ha de administrarse al neonato será de al menos un 5 veces menor que la cantidad de glucocorticoide postnatal, pero puede estar en una cantidad que es 25 veces, 250 veces, 1000 veces, 100000 veces o incluso más veces menor que la de glucocorticoide postnatal. Lo más importante, las formulaciones deben proporcionar una cantidad suficiente de agente activo, *p. ej.*, mifepristona, para prevenir con eficacia el daño neurológico causado por la terapia postnatal con glucocorticoides en neonatos prematuros de bajo peso al nacer dependientes de ventilador.

Una formulación farmacéutica típica para la administración intratecal de un antiglucocorticoide tal como mifepristona

u ORG 34517 comprendería de aproximadamente 10 ng - 4µg de mifepristona u ORG 34517 por kg de peso corporal por neonato por día, más preferiblemente entre aproximadamente 60 ng y aproximadamente 3 mg de mifepristona u ORG 34517 por kg de peso corporal por neonato por día, más preferiblemente 500 ng mifepristona u ORG 34517 por kg de peso corporal por neonato por día, aunque en la práctica de la invención se pueden utilizar dosis de entre aproximadamente 5 ng y aproximadamente 40 µg de mifepristona u ORG 34517 por kg de peso corporal por neonato por día. Tal dosis es significativamente menor que las dosis de glucocorticoide postnatal proporcionadas típicamente para la terapia postnatal con glucocorticoides.

## 2. Procedimientos de laboratorio generales

Al poner en práctica los métodos de la invención, se pueden utilizar diversas pruebas generales de laboratorio para ayudar al diagnóstico, el progreso y el pronóstico de un neonato prematuro de bajo peso al nacer en riesgo de daño neurológico, incluyendo la supervisión de parámetros tales como glucocorticoides y antiglucocorticoides en sangre y plasma, el metabolismo de fármacos, la estructura y función del cerebro y similares. Estos procedimientos pueden ser útiles ya que todos los pacientes metabolizan y reaccionan a fármacos de forma única. Además, tal monitorización puede ser importante debido a que cada antagonista de GR tiene diferente farmacocinética. Diferentes pacientes pueden requerir diferentes regímenes de dosificación y formulaciones. Unos pocos ejemplos ilustrativos se exponen a continuación.

### a. Determinación de niveles de glucocorticoides o antiglucocorticoides niveles en el líquido cefalorraquídeo

Puede ser necesario medir los niveles de glucocorticoide o antiglucocorticoide en el líquido cefalorraquídeo, así como en la sangre y el plasma. Los medios para dicho seguimiento están bien descritos en la bibliografía científica y de patentes. Un ejemplo ilustrativo para determinar los niveles de glucocorticoide o antiglucocorticoide en el líquido cefalorraquídeo se expone en el Ejemplo 2 a continuación.

### b. Evaluación de la reducción del daño neurológico

La evaluación del éxito de la administración concomitante de un antiglucocorticoide en la prevención de daño neurológico en neonatos prematuros dependientes del ventilador que reciben terapia postnatal con glucocorticoide se puede determinar mediante la comparación de los neonatos con los que recibieron sólo terapia con glucocorticoide. Los métodos para evaluar el daño neurológico son determinados fácilmente por los expertos en la técnica. A modo de ejemplo pero no de limitación, los tipos de daños que pueden esperarse incluyen disminución del tamaño del cerebro del prematuro, aumento de las tasas de parálisis cerebral, deficiencias cognitivas o retinopatías. Los métodos para evaluar el daño neurológico podrían incluir, pero no se limitan a, formación de imágenes mediante resonancia magnética 3d para cuantificar el tejido cerebral, determinación del Índice de Desarrollo Mental de Bayley II, determinación del Índice de Desarrollo Psicomotor, pruebas para la determinar el deterioro de la visión o auditivo.

### d. Otros procedimientos de laboratorio

Las pruebas de laboratorio para el seguimiento y la medición de la generación de metabolitos antagonistas de GR, las concentraciones plasmáticas y velocidades de aclaramiento, incluyendo la concentración de orina de antagonista y metabolitos, también pueden ser útiles en la práctica de los métodos de la invención. Por ejemplo, la mifepristona tiene dos metabolitos, N-monometilado y N-dimetilado, hidrófilos. Las concentraciones en plasma y orina de estos metabolitos (además de RU486) se pueden determinar utilizando, por ejemplo, cromatografía en capa fina, como se describe en Kawai Pharmacol. and Experimental Therapeutics 241:401-406, 1987.

## Ejemplos

Ejemplo 1: Prevención del daño neurológico en un sujeto utilizando mifepristona.

El siguiente ejemplo muestra cómo poner en práctica los métodos de la invención.

Selección de pacientes:

Neonatos prematuros de bajo peso al nacer dependientes del ventilador de 0-14 días de edad en necesidad de tratamiento con glucocorticoides utilizando los métodos descritos en la presente memoria.

Régimen de dosificación y administración intratecal de mifepristona concomitantemente con la terapia con glucocorticoides:

El antagonista del receptor de glucocorticoides (GR), mifepristona, se utiliza de forma concomitante con el glucocorticoide dexametasona en este estudio. El tratamiento con glucocorticoides se inicia a los 0 - 14 días de edad, administrándose la dexametasona por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 500 mg/kg/día durante aproximadamente 5 días.

La administración de la mifepristona se inicia por vía intratecal en el plazo de aproximadamente 15 minutos del inicio de la terapia con glucocorticoides, a una dosis que es 1000 veces menor que la dosis de la dexametasona postnatal. A esta dosis, la mifepristona bloqueará la acción de glucocorticoides postnatal en el sistema nervioso central, si bien permanece a concentraciones sistémicas muy bajas (Aernout, D. et al. (1996) *Endocrinology* 137(11): 4935-4943 y De Kloet ER, et al. (1988) *Neuroendocrinology* 47:2 109-15). Las dosificaciones se ajustarán si fuera necesario y se llevarán a cabo evaluaciones adicionales periódicamente a lo largo de todo el tratamiento. Los neonatos recibirán la administración concomitante de mifepristona durante la duración de la terapia postnatal con glucocorticoides, y serán evaluados como se describe a continuación.

5

10 Evaluación de la prevención del daño neurológico:

Para delinear y evaluar la eficacia de la mifepristona en la prevención de daño neurológico, el daño neurológico es determinado por criterios objetivos y subjetivos como se describe en la presente memoria. Los ensayos para determinar el daño neurológico pueden incluir ensayos para parálisis cerebral, déficits cognitivos o retinopatías. Además, el daño neurológico podría ser detectado por medio de la formación de imágenes mediante resonancia magnética 3d para cuantificar el tejido cerebral, la determinación del Índice de Desarrollo Mental de Bayley II, la determinación del Índice de Desarrollo Psicomotor, pruebas para la determinar el deterioro de la visión o auditivo. Las pruebas de daño neurológico se medirán al inicio del estudio, 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses.

15

20 Ejemplo 2: Medición de los niveles de glucocorticoide o antiglucocorticoide en el líquido cefalorraquídeo

La concentración de glucocorticoides o antiglucocorticoides en el líquido cefalorraquídeo de los neonatos del Ejemplo 1 se someterá a ensayo antes del inicio de la terapia postnatal con glucocorticoides, inmediatamente después de la iniciación de la terapia postnatal con glucocorticoides, y según sea necesario durante el curso de la terapia postnatal con glucocorticoides y la administración de antiglucocorticoide. Se implanta un depósito lumbar quirúrgicamente en la región lumbar para tomar muestras de líquido cefalorraquídeo y para administrar el antiglucocorticoide en el líquido cefalorraquídeo.

25

Las muestras de líquido cefalorraquídeo se someterán a ensayo para determinar la ausencia o la presencia de glucocorticoides y antiglucocorticoides en el líquido cefalorraquídeo y para medir la concentración de glucocorticoides y antiglucocorticoides cuando están presentes. Los métodos para medir la presencia y la concentración de glucocorticoides y antiglucocorticoides en las muestras son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la concentración de glucocorticoides y antiglucocorticoides se puede medir utilizando HPLC, TLC y/o espectroscopia UV, aunque se puede utilizar un método conocido en la técnica para detectar la presencia de glucocorticoides y antiglucocorticoides.

30

35

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en la presente memoria tienen solamente fines ilustrativos y que las diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos serán sugeridos por los expertos en la técnica y se incluirán dentro del espíritu y ámbito de esta solicitud y en el alcance de las reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un antagonista del receptor de glucocorticoides para su uso en un método para prevenir el daño neurológico inducido por glucocorticoides en un neonato prematuro de bajo peso al nacer dependiente de ventilador que recibe terapia postnatal con glucocorticoides, en donde dicho antagonista del receptor de glucocorticoides se administra por medio de inyección intratecal de forma concomitante con un glucocorticoide postnatal en una dosis eficaz para prevenir el daño neurológico para el neonato del glucocorticoide postnatal.
- 10 2. El antagonista del receptor de glucocorticoides para el uso de la reivindicación 1, en donde la terapia postnatal con glucocorticoides comprende la administración de un glucocorticoide seleccionado entre dexametasona y betametasona.
3. El antagonista del receptor de glucocorticoides para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde la terapia postnatal con glucocorticoides se inicia en el plazo de las 96 horas siguientes al nacimiento.
- 15 4. El antagonista del receptor de glucocorticoides para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde la terapia postnatal con glucocorticoides se inicia 3-14 días después del nacimiento.
- 20 5. El antagonista del receptor de glucocorticoides para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la administración concomitante del antagonista del receptor de glucocorticoides se inicia al mismo tiempo que la terapia postnatal con glucocorticoides.
- 25 6. El antagonista del receptor de glucocorticoides para el uso en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el neonato de bajo peso al nacer pesa 2500 gramos o menos al nacer.
7. El antagonista del receptor de glucocorticoides para el uso de la reivindicación 6, en donde el neonato de bajo peso al nacer pesa 1500 gramos o menos al nacer.
- 30 8. El antagonista del receptor de glucocorticoides para el uso de la reivindicación 7, en donde el neonato de bajo peso al nacer pesa 1000 gramos o menos al nacer.
9. El antagonista del receptor de glucocorticoides para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un esqueleto esteroideo con al menos un resto que contiene fenilo en la posición 11-beta del esqueleto esteroideo.
- 35 10. El antagonista del receptor de glucocorticoides para el uso de la reivindicación 9, en donde el resto que contiene fenilo en la posición 11-beta del esqueleto esteroideo es un resto dimetilaminofenilo.
- 40 11. El antagonista del receptor de glucocorticoides para el uso de la reivindicación 10, en donde el antagonista del receptor de glucocorticoides comprende mifepristona.
12. El antagonista del receptor de glucocorticoides para el uso de la reivindicación 10, en donde el antagonista del receptor de glucocorticoides es  $11\beta$ -(4-dimetilaminoetoxifenil)- $17\alpha$ -propinil- $17\beta$ -hidroxi-4,9-estradien-3-ona o  $17\beta$ -hidroxi- $17\alpha$ -19-(4-metilfenil)androstano-4,9(11)-dien-3-ona.
- 45 13. El antagonista del receptor de glucocorticoides para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el antagonista del receptor de glucocorticoides es  $4\alpha$ (S)-Bencil-2(R)-prop-1-inil-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,9,10,10a(R)-octahidro-fenantreno-2,7-diol o  $4\alpha$ (S)-Bencil-2(R)-cloroetil-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,9,10,10a(R)-octahidro-fenantreno-2,7-diol.
- 50 14. El antagonista del receptor de glucocorticoides para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el antagonista del receptor de glucocorticoides es (11 $\beta$ ,17 $\beta$ )-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona.
- 55 15. El uso de un antagonista del receptor de glucocorticoides en la fabricación de un medicamento para prevenir el daño neurológico inducido por glucocorticoides en un neonato prematuro de bajo peso al nacer dependiente de ventilador que está recibiendo terapia postnatal con glucocorticoides, en donde dicho antagonista del receptor de glucocorticoides se administra por medio de inyección intratecal de forma concomitante con un glucocorticoide postnatal a una dosis eficaz para la prevención del daño neurológico para el neonato del glucocorticoide postnatal.
- 60 16. El uso de la reivindicación 15, en donde la terapia postnatal con glucocorticoides comprende la administración de un glucocorticoide seleccionado entre dexametasona y betametasona.
17. El uso de la reivindicación 15 ó 16, en donde la terapia postnatal con glucocorticoides se inicia en el plazo de las 96 horas siguientes al nacimiento.
- 65 18. El uso de la reivindicación 15 o 16, en donde la terapia postnatal con glucocorticoides se inicia 3-14 días después del nacimiento.

19. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en donde la administración concomitante del antagonista del receptor de glucocorticoides se inició al mismo tiempo que la terapia postnatal con glucocorticoides.
- 5 20. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde el neonato de bajo peso al nacer pesa 2500 gramos o menos al nacer.
21. El uso de la reivindicación 20, en donde el neonato de bajo peso al nacer pesa 1500 gramos o menos al nacer.
- 10 22. El uso de la reivindicación 21, en donde el neonato de bajo peso al nacer pesa 1000 gramos o menos al nacer.