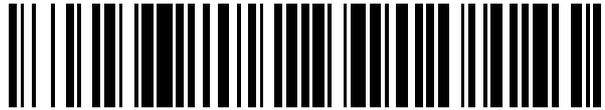


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 511**

51 Int. Cl.:

A61K 31/554 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A01N 43/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2009 PCT/US2009/042386**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2009 WO09137334**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2009 E 09743321 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2299822**

54 Título: **Procedimiento para el tratamiento de disfunciones neurodegenerativas**

30 Prioridad:

05.05.2008 US 151200

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

29.11.2017

73 Titular/es:

**TONIX PHARMA HOLDINGS LIMITED (100.0%)
Canon's Court 22 Victoria Street
Hamilton, HM 12, BM**

72 Inventor/es:

SULLIVAN, GREGORY MARTIN

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 644 511 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

Procedimiento para el tratamiento de disfunciones neurodegenerativas.

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de los efectos secundarios neurocognitivos asociados con el uso de corticosteroides para el tratamiento de una dolencia y a composiciones farmacéuticas relacionadas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Una amplia diversidad de dolencias se tratan con corticosteroides sistémicos. Estas dolencias conllevan generalmente un proceso inflamatorio que es responsable de algunos de los síntomas de la dolencia. Entre las acciones terapéuticas de los corticosteroides en los puntos de inflamación están sus efectos inhibitorios sobre los procesos inmunitarios siguientes: desgranulación de mastocitos y leucocitos, respuesta inmunitaria mediada por células, actividad bactericida celular, síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, actividad de citocinas, proliferación fibrovascular y proliferación de vasos sanguíneos. Los corticosteroides sistémicos se usan para tratar dolencias pulmonares concretas, dolencias cardíacas, dolencias intestinales y hepáticas inflamatorias, dolencias reumáticas, dolencias vasculares del colágeno y dermatológicas, dolencias hematológicas, dolencias neurológicas, dolencias renales, dolencias endocrinas y enfermedades infecciosas, entre otras, cuya patología, al menos en parte, es resultado del sistema de respuesta inmunitaria del cuerpo. Otros usos de los corticosteroides sistémicos incluyen el tratamiento del mal de altura y el trasplante de órganos.

15

20

25

[0003] Con frecuencia, el tratamiento con corticosteroides sistémicos se asocia con efectos secundarios que incluyen la disfunción cognitiva y la inestabilidad afectiva. Por lo tanto, se necesitan agentes que sean eficaces para tratar el deterioro cognitivo inducido por los corticosteroides.

30

[0004] El documento EP 1752143 A1 se refiere al uso de fármacos dirigidos específicamente a la glutamina-sintetasa, como la tianeptina. El documento EP 1752143 A1 se refiere al efecto de la tianeptina en condiciones de exposición a altos niveles de glucocorticoides.

35

[0005] La publicación de Brown E. Sherwood y col. ("Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: Implications for mood disorders", Neuropsychopharmacology, (199910), vol. 21, n.º 4, ISSN 0893-133X, págs. 474-484) se refiere al papel de los corticosteroides en la remodelación y atrofia hipocámpica en pacientes con trastornos afectivos.

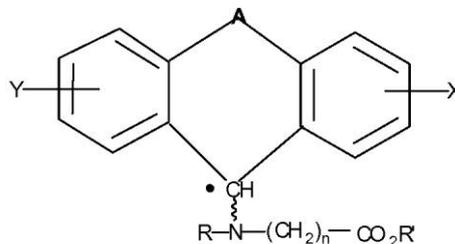
40

[0006] La publicación de Brown E. Sherwood y col. ("The psychiatric side effects of corticosteroids", Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Arlington Heights, IL, EE. UU., vol. 83, n.º 6, ISSN 1081-1206, (19991201), págs. 495-500, 503) se refiere al tratamiento con corticosteroides que conduce a efectos cognitivos perjudiciales, incluidas deficiencias cognitivas en la memoria declarativa o verbal, y menciona que la tianeptina evita los efectos dañinos de los corticosteroides en el hipocampo de la rata.

45

RESUMEN DE LA INVENCION

[0007] Una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I



50

en el que: A es un puente seleccionado entre los radicales siguientes: $-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-(CH_2)_p-O-$, $-(CH_2)_p-S-$, $-(CH_2)_p-SO_2-$, $-(CH_2)_p-NR_1-$ y $-SO_2-NR_2-$, y en el que: m es un número entero de 1 a 3 inclusive; p es un número entero seleccionado entre 1 y 2; R_1 se selecciona del grupo que consta de hidrógeno y alquilo C_1-C_5 ; y R_2 es alquilo C_1-C_5 ; X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno y halógeno; R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno y alquilo C_1-C_5 ; n es un número entero de 1 a 12 inclusive; y * denota un carbono asimétrico y el enlace designado por la línea curvada indica que la conformación

55

absoluta alrededor del carbono asimétrico puede ser (R) o (S) solo cuando los cuatro grupos unidos al carbono asimétrico son diferentes, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un procedimiento para tratar los efectos secundarios neurocognitivos asociados con el tratamiento con corticosteroides a consecuencia de una dolencia en un sujeto humano que necesita dicho tratamiento, en que los efectos secundarios se seleccionan del grupo que consta de poca capacidad de concentración, confusión, estado de sedación y rápida aparición de fatiga mental y en que la cantidad eficaz del al menos un compuesto de la fórmula I administrada al sujeto es de 2 a 600 mg/día. De acuerdo con una realización, A es $-SO_2NR_2-$, R_2 es metilo y R y R' son hidrógeno, $n = 6$, X es un hidrógeno e Y es un grupo clorado, y el compuesto es tianeptina o uno de sus enantiómeros.

[0008] Un compuesto de la fórmula I puede usarse para tratar los efectos secundarios cognitivos que son el resultado directo de la administración de corticosteroides exógenos como tratamiento para cualquier dolencia que no afecte al sistema nervioso central (SNC). Las indicaciones pueden incluir una dolencia pulmonar como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sarcoidosis pulmonar; una dolencia cardíaca como pericarditis; una dolencia gastrointestinal como hepatitis, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; una dolencia reumática como artritis reumatoide o artritis psoriática; una dolencia vascular del colágeno o dermatológica como polimiositis, poliarteritis nudosa, vasculitis, dermatomiositis sistémica, eccema, sarcoidosis cutánea, micosis fungoide, dermatitis seborreica grave, psoriasis y lupus eritematoso sistémico; una dolencia renal como síndrome nefrítico o nefritis lúpica; una dolencia endocrina como hipertiroidismo o hipercalcemia asociada al cáncer y sarcoidosis, o la profilaxis del rechazo de un órgano trasplantado.

Definiciones

[0009] El término alquilo, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclica, incluidos di y multirradicales, con la designación del número de átomos de carbono (es decir, C_1-C_5 significa de uno a cinco carbonos). Los grupos alquilo incluyen grupos de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos, prefiriéndose los lineales. Algunos ejemplos incluyen: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo y neopentilo.

El término "halógeno" significa átomos de yodo, flúor, cloro y bromo. Los halógenos preferidos son átomos de flúor, cloro y bromo.

Según se usa en este documento, "actividad óptica" se refiere a una propiedad por la que un material gira el plano de la luz polarizada. Un compuesto con actividad óptica no puede superponerse a su imagen especular. Según se usa en este documento, la propiedad de falta de superponibilidad de un objeto sobre su imagen especular se denomina "quiralidad". La característica estructural más común que produce quiralidad es un átomo de carbono asimétrico; es decir, un átomo de carbono que tiene cuatro grupos diferentes unidos al mismo.

Según se usa en este documento, un "enantiómero" se refiere a cada uno de los dos isómeros no superponibles de un compuesto puro que tiene actividad óptica. Los enantiómeros individuales se designan de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog, que es un conjunto bien conocido de reglas de prioridad para la clasificación de los cuatro grupos unidos a un carbono asimétrico. Véase, por ejemplo, March, *Advanced Organic Chemistry*, 4.^a edición, (1992), pág. 109.

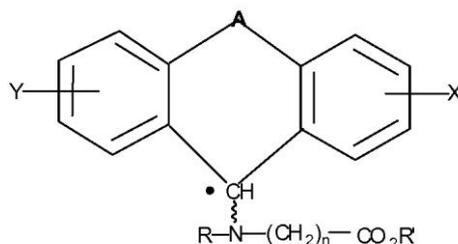
[0010] Según se usa en este documento, "racemato" o "compuesto racémico" se refiere a una mezcla al 50 % de dos enantiómeros, de manera que la mezcla no gira el plano de la luz polarizada.

Con "enantiómero (R) sustancialmente sin el enantiómero (S)" se indica un compuesto que comprende el 80 % en peso o más del enantiómero (R) y que probablemente contiene el 20 % en peso o menos del enantiómero (S) como contaminante. Con "enantiómero (S) sustancialmente sin el enantiómero (R)" se indica un compuesto que comprende el 80 % en peso o más del enantiómero (S) y que probablemente contiene el 20 % en peso o menos del enantiómero (R) como contaminante.

El término "tratar" o "tratamiento", según se usa en este documento incluye la profilaxis de los efectos secundarios mencionados o la mejora o eliminación de los efectos secundarios, una vez establecidos.

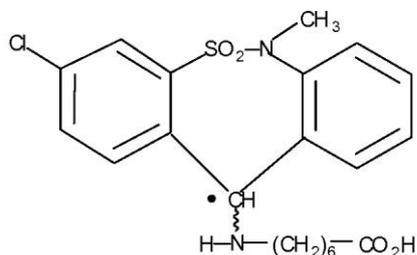
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0011] Una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I



en el que: A es un puente seleccionado entre los radicales siguientes: $-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-(CH_2)_p-O-$, $-(CH_2)_p-S-$, $-(CH_2)_p-SO_2-$, $-(CH_2)_p-NR_1-$ y $-SO_2-NR_2-$, y en el que: m es un número entero de 1 a 3 inclusive; p es un número entero seleccionado entre 1 y 2; R_1 se selecciona del grupo que consta de hidrógeno y alquilo C_1-C_5 ; y R_2 es alquilo C_1-C_5 ; X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno y alquilo C_1-C_5 ; y R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno y alquilo C_1-C_5 ; n es un número entero de 1 a 12 inclusive; y * denota un carbono asimétrico y el enlace designado por la línea curvada indica que la conformación absoluta alrededor del carbono asimétrico puede ser (R) o (S) solo cuando los cuatro grupos unidos al carbono asimétrico son diferentes, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un procedimiento para tratar los efectos secundarios neurocognitivos asociados con el tratamiento con corticosteroides a consecuencia de una dolencia en un sujeto humano que necesita dicho tratamiento, en que los efectos secundarios se seleccionan del grupo que consta de poca capacidad de concentración, confusión, estado de sedación y rápida aparición de fatiga mental y en que la cantidad eficaz del al menos un compuesto de la fórmula I administrada al sujeto es de 2 a 600 mg/día.

[0012] Un compuesto de la fórmula I preferido para uso en los presentes procedimientos es tianeptina, sus enantiómeros, sus metabolitos centrales o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La estructura de la tianeptina se muestra en la fórmula II:



en la que: * denota un carbono asimétrico; y el enlace designado por la línea curvada indica que la conformación absoluta alrededor del carbono asimétrico puede ser (R) o (S). La tianeptina puede ser obtenida fácilmente por un experto en la técnica, por ejemplo, mediante las técnicas de síntesis descritas anteriormente. La tianeptina se vende comercialmente como Stablon®.

[0013] Los compuestos de la fórmula I, en particular tianeptina, pueden usarse para tratar los efectos secundarios cognitivos que son el resultado directo de la administración de corticosteroides exógenos como tratamiento para cualquier trastorno que no afecte al SNC a un sujeto al que se ha diagnosticado un trastorno tal que no afecta al SNC. Según se usa en este documento, un "sujeto" incluye humanos y mamíferos no humanos. Los mamíferos no humanos incluyen animales bovinos, ovinos, porcinos, equinos, caninos, felinos y roedores (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y conejos). Preferentemente, el sujeto es humano. Según se usa en este documento, los trastornos que no afectan al SNC incluyen, pero no se limitan a dolencias pulmonares como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), beriliosis, neumonía por aspiración, síndrome de Löffler (eosinofilia pulmonar aguda) y sarcoidosis pulmonar; dolencias cardíacas como pericarditis; dolencias intestinales y hepáticas inflamatorias como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enteritis regional, celiacía, hepatitis alcohólica y necrosis hepática subaguda; dolencias reumáticas como artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis gotosa, osteoartritis postraumática, tenosinovitis, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fiebre reumática (en particular, si hay carditis presente) y lesiones musculoesqueléticas; dolencias vasculares del colágeno y dermatológicas como carditis reumática aguda, polimiositis, poliarteritis nudosa, vasculitis, dermatomiositis sistémica, dermatitis bullosa herpetiforme, eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis exfoliativa, eccema grave, sarcoidosis cutánea (eritema nudoso), micosis fungoide, dermatitis seborreica grave, eritroderma debido a eccema atópico, psoriasis pustulosa, lupus eritematoso sistémico (LES), pioderma gangrenosa y hemangiomas complicados; dolencias hemáticas como anemia hemolítica adquirida (autoinmunitaria), púrpura

trombocitopénica idiopática (PTI), trombocitopenia secundaria, eritroblastopenia y anemia hipoplásica congénita (eritroide); dolencias renales como síndrome nefrótico y nefritis lúpica; dolencias endocrinas como hipertiroidismo e hipercalcemia asociada al cáncer y sarcoidosis; y enfermedades infecciosas como neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC), pleuritis tuberculosa, mononucleosis infecciosa y triquinosis que afecta al miocardio; y otros usos de corticosteroides sistémicos como el mal de altura o los trasplantes de órganos (para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado).

[0014] Los compuestos de la fórmula I pueden ser preparados fácilmente por un experto en la técnica. Los procedimientos de síntesis adecuados se encuentran, por ejemplo, en las patentes de los EE. UU. n.º 4.766.114, 3.758.528 y 3.821.249, todas ellas de Malen y col., y en la patente de los EE. UU. n.º 6.441.165 de Blanchard y col., cuyas descripciones se incluyen en su totalidad en este documento por referencia.

[0015] La tianeptina, cuyo nombre sistemático es S,S-dióxido del ácido 7-[(3-cloro-6,11-dihidro-6-metildibenzo[c,f][1,2]tiazepin-11-il)amino]heptanoico es un antidepresivo tricíclico del tipo de las benzotiazepinas. Una sal de sodio de tianeptina se comercializa actualmente en Europa sin necesidad de prescripción médica con la marca comercial Stablon®. Se sabe que la tianeptina tiene propiedades psicoestimulantes, antidepresivas, analgésicas, antitusígenas, antihistamínicas y contra las secreciones gástricas. Véase, por ejemplo, la patente de los EE. UU. n.º 3.758.528 de Malen y col.

[0016] Ciertos compuestos de la fórmula I, como la tianeptina, tienen un carbono asimétrico. La posición del carbono asimétrico se denota por un asterisco (*) en la fórmula I; para que este carbono se considere asimétrico, cada uno de los cuatro grupos unidos al mismo debe ser diferente. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente qué compuestos de la fórmula I tienen un carbono asimétrico.

[0017] Los compuestos de la fórmula I que tienen este carbón asimétrico pueden existir como enantiómeros (R) y (S). Típicamente, los enantiómeros (R) y (S) de un compuesto dado de la fórmula I existen en forma de racemato. En la práctica de la presente invención, tanto los racematos como los enantiómeros (R) o (S) individuales de un compuesto de la fórmula I pueden usarse para aliviar el deterioro cognitivo inducido por corticosteroides. De acuerdo con ciertas realizaciones de la invención, un enantiómero (R) de un compuesto de la fórmula I sustancialmente sin el correspondiente enantiómero (S) o un enantiómero (S) de un compuesto de la fórmula I sustancialmente sin el enantiómero (R) se usa para tratar los efectos secundarios cognitivos que son el resultado directo de la administración de corticosteroides exógenos como tratamiento para cualquier trastorno que no afecte al SNC.

[0018] Para aislar los enantiómeros (R) o (S) individuales de un compuesto de la fórmula I, debe resolverse el racemato de dicho compuesto. Esta resolución puede conseguirse a través de la conversión de un compuesto racémico de la fórmula I en un par de diastereómeros, por ejemplo, mediante su unión covalente a una fracción con actividad óptica o mediante la formación de una sal con una base o ácido con actividad óptica. Ambos procedimientos proporcionan una molécula con un segundo centro quiral, lo que genera un par de diastereómeros. Este par de diastereómeros puede separarse entonces por procedimientos convencionales como cristalización o cromatografía.

[0019] Los compuestos racémicos de la fórmula I pueden separarse en enantiómeros sin la formación de diastereómeros, por ejemplo, por absorción diferencial sobre una fase estacionaria quiral en una columna de cromatografía (por ejemplo, HPLC). Las columnas de HPLC preparativa adecuadas para la separación de diastereómeros están disponibles comercialmente con diversos materiales de relleno para adecuarse a una amplia gama de aplicaciones de separación. Las fases estacionarias adecuadas para resolver compuestos racémicos de la fórmula I incluyen: (i) glucopéptidos macrocíclicos como vancomicina unida a sílice que contiene 18 centros quirales que rodean tres bolsas o cavidades; (ii) glucoproteína ácida α_1 quiral; (iii) seroalbúmina humana; y (iv) celobiohidrolasa (CBH).

[0020] En la práctica de la invención, los compuestos de la fórmula I descritos anteriormente pueden tomar la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sales" abarca sales usadas normalmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres.

[0021] Por ejemplo, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos como los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, galactárico y galacturónico.

5 **[0022]** Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen sales metálicas a base de calcio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas a base de *N,N'*-dibenciletildiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaina. Todas estas sales pueden prepararse por procedimientos convencionales a partir del correspondiente compuesto de la fórmula I haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiados con el compuesto de la fórmula I.

10 **[0023]** Según se usa en este documento, una "cantidad eficaz" de un compuesto de la fórmula I usado para tratar los efectos secundarios neurocognitivos asociados con el uso de corticosteroides para el tratamiento de una dolencia se refiere a la cantidad del compuesto que previene o alivia uno o más de los efectos secundarios asociados con el tratamiento con corticosteroides. Un médico puede determinar fácilmente cuando los síntomas del tratamiento de los efectos secundarios neurocognitivos asociados con el uso de corticosteroides para el tratamiento de una enfermedad se previenen o alivian, por ejemplo, a través de la observación clínica de un sujeto o mediante el registro de los síntomas por el sujeto durante el curso del tratamiento.

15 **[0024]** Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad eficaz del compuesto de la fórmula I que ha de administrarse teniendo en cuenta factores como la talla, la edad y el sexo del sujeto, la extensión de la penetración de la enfermedad o la persistencia y gravedad de los síntomas y la vía de administración. La cantidad eficaz de los compuestos de la fórmula I administrados a un sujeto es de aproximadamente 2 a aproximadamente 600 mg/día, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 mg/día y con mayor preferencia de aproximadamente 25 a 300 mg/día. También se contemplan dosis superiores o inferiores.

20 **[0025]** Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse a un sujeto por cualquier vía, por ejemplo, administración por vía enteral (por ejemplo, oral, rectal, intranasal, etc.) y por vía parenteral. La administración por vía parenteral incluye, por ejemplo, la administración por vía intravenosa, intramuscular, intraarterial, intraperitoneal, intravaginal, intravesical (por ejemplo, en la vejiga), intradérmica, tópica o subcutánea. Dentro del alcance de la invención también se contempla la instilación de los compuestos de la fórmula I en el cuerpo del sujeto, por ejemplo, en una formulación de liberación controlada, para que tenga lugar una liberación sistémica o local del compuesto con el tiempo o en un momento posterior. Preferentemente, el compuesto de la fórmula I se localiza en un depósito para su liberación controlada a la circulación o a un punto local como el tubo digestivo.

25 **[0026]** En la práctica de los presentes procedimientos, los compuestos de la fórmula I pueden administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprenda al menos un compuesto de la fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender del 0,1 al 99,99 por ciento en peso de al menos un compuesto de la fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse de acuerdo con prácticas estándar en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Véase la publicación de Alphonso Gennaro, ed. Remington's Pharmaceutical Sciences. 18.^a edición., (1990) Mack Publishing Co., Easton, Pa., EE. UU. Las formas farmacéuticas adecuadas pueden comprender, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, disoluciones, disoluciones parenterales, pastillas para chupar, supositorios o suspensiones.

30 **[0027]** Con "vehículo farmacéuticamente aceptable" se indica cualquier diluyente o excipiente que es compatible con los otros ingredientes de la formulación y que no es perjudicial para el receptor. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse sobre la base de la vía de administración deseada, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas estándar. Las composiciones farmacéuticas de la invención para administración por vía parenteral pueden tomar la forma de una disolución, dispersión, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa. Al preparar las composiciones farmacéuticas de la invención para administración por vía parenteral, puede mezclarse al menos un compuesto de la fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable como agua, aceite (especialmente un aceite vegetal), etanol, disoluciones salinas (por ejemplo, disolución fisiológica), dextrosa acuosa (glucosa) y disoluciones de azúcares relacionados, glicerol o glicoles como propilenglicol o polietilenglicol. Las composiciones farmacéuticas de la invención para administración por vía parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua de al menos un compuesto de la fórmula I. A las composiciones farmacéuticas para administración por vía parenteral también pueden añadirse estabilizantes, antioxidantes y conservantes. Los antioxidantes adecuados incluyen sulfito, ácido ascórbico, ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio. Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio, metil o propilparabeno y clorobutanol.

35 **[0027]** Al preparar las composiciones farmacéuticas de la invención para administración por vía oral, puede combinarse al menos un compuesto de la fórmula I con uno o más ingredientes inactivos sólidos o líquidos para formar comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos, gránulos u otras formas farmacéuticas para administración oral adecuadas. Por ejemplo, puede combinarse al menos un compuesto de la fórmula I con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable como un disolvente, una carga, un aglutinante, un humectante, un disgregante, un retardante de disolución, un acelerador de absorción, un mojante, un absorbente o un lubricante. En una realización, al menos un compuesto de la fórmula I se combina con carboximetilcelulosa de calcio, estearato de magnesio, manitol y almidón y se le da la forma de comprimidos mediante procedimientos convencionales de formación de comprimidos. En una realización preferida, la tianeptina se formula como un comprimido que comprende celulosa y una sal de calcio, según se describe en la patente de los EE. UU. n.º 5.888.542.

[0028] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse también para proporcionar la liberación controlada de al menos un compuesto de la fórmula I al administrar la composición a un sujeto. Preferentemente, una composición farmacéutica de liberación controlada de la invención es capaz de liberar al menos un compuesto de la fórmula I en un sujeto a una velocidad deseada, de manera que se mantenga una actividad farmacológica sustancialmente constante durante un periodo de tiempo dado.

[0029] La formulación de las composiciones farmacéuticas de la invención de liberación controlada pertenece al estado de la técnica. Algunas formulaciones de liberación controlada adecuadas para uso en la presente invención se describen, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. n.º 5.674.533 (formas farmacéuticas líquidas), la patente de los EE. UU. n.º 5.591.767 (parche transdérmico con reservorio líquido), la patente de los EE. UU. n.º 5.120.548 (dispositivo que comprende polímeros hinchables), la patente de los EE. UU. n.º 5.073.543 (vehículo gangliósido-liposómico), la patente de los EE. UU. n.º 5.639.476 (formulación sólida estable recubierta con un polímero acrílico hidrófobo), cuyas descripciones se incorporan en su totalidad en este documento por referencia.

[0030] También pueden usarse micropartículas biodegradables para formular composiciones farmacéuticas de liberación controlada adecuadas para uso en la presente invención, por ejemplo, según se describe en las patentes de los EE. UU. n.º 5.354.566 y 5.733.566, cuyas descripciones se incorporan en su totalidad en este documento por referencia.

[0031] En una realización, las composiciones farmacéuticas de liberación controlada de la invención comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y un componente de liberación controlada. Según se usa en este documento, un "componente de liberación controlada" es un compuesto como un polímero, una matriz de polímero, un gel, una membrana permeable, un liposoma y/o una microesfera que induce la liberación controlada del compuesto de la fórmula I al sujeto al exponerlo a un cierto compuesto o estado fisiológico. Por ejemplo, el componente de liberación controlada puede ser biodegradable, activado por exposición a cierto pH o temperatura, por exposición a un ambiente acuoso o por exposición a enzimas. Un ejemplo de un componente de liberación controlada que se activa por exposición a cierta temperatura es un sol-gel. En esta realización, al menos un compuesto de la fórmula I se incorpora en una matriz sol-gel que es sólida a temperatura ambiente. Esta matriz sol-gel se implanta en un sujeto que tiene una temperatura corporal suficientemente alta para inducir la formación del gel en la matriz sol-gel con lo que se libera el principio activo en el sujeto. Además, un compuesto de la fórmula I, como tianeptina, puede administrarse en combinación con un corticosteroide sistémico como un producto de combinación y la composición farmacéutica podría incluir ambos, el compuesto de la fórmula I y un corticosteroide sistémico. Los corticosteroides sistémicos incluyen cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, betametasona, dexametasona, y similares. Los corticosteroides se administran típicamente en una cantidad de aproximadamente 0,1-1.500 mg/día o 0,5-30 mg/día. La dosis diaria total del compuesto de la fórmula I y el corticosteroide puede administrarse en una, dos, tres, cuatro o más dosis. No es necesario que el compuesto de la fórmula I y el corticosteroide se administren en el mismo número de dosis diarias.

En otras realizaciones, puede no ser necesario que el compuesto de la fórmula I y/o el corticosteroide se administren cada día o por la misma vía de administración. Por consiguiente, cuando se administran separadamente, el compuesto de la fórmula I y el corticosteroide se preparan en una forma y dosis adecuadas para alcanzar el régimen de tratamiento deseado.

[0032] La práctica de la invención se ilustra por el ejemplo siguiente.

EJEMPLO 1

[0033] A un paciente se le diagnosticó una dolencia conocida como sarcoidosis pulmonar en la que células inmunitarias (linfocitos y macrófagos) se activan de forma anormal y se acumulan en el pulmón para destruir progresivamente la estructura y la capacidad funcional del tejido pulmonar. Es necesario un tratamiento para prevenir la progresión de la enfermedad y la pérdida de más capacidad funcional pulmonar. El tratamiento estándar se lleva a cabo con corticosteroides sistémicos debido a la capacidad que tienen los corticosteroides de suprimir la función inmunitaria. Se comenzó con 40 mg de prednisona por vía oral cada mañana, con la previsión de disminuir progresivamente la dosis en 5 mg cada dos semanas hasta llegar a 25 mg al día. Después de tres meses, el nivel de respuesta a los corticosteroides debería evaluarse mediante pruebas repetidas de la función pulmonar y radiografías de tórax. Si el proceso de la enfermedad respondía a los corticosteroides, el tratamiento se continuaría hasta completar un año con aproximadamente 25 mg al día.

[0034] En los primeros días del tratamiento con prednisona, el paciente experimentó una grave alteración de la memoria, poca capacidad de fijar la atención o concentrarse y una constante sensación "nebulosa". La alteración de la memoria era notable y en marcado contraste con la función de memoria normal del paciente. La sensación "nebulosa" se mantenía durante todo el día y era similar a la sensación de haber tomado un antihistamínico sedante como difenhidramina (Benadryl). El paciente observó que solamente podía concentrarse con gran esfuerzo, con una rápida aparición de fatiga mental que evitaba un esfuerzo continuado. Los ejemplos de deterioro de la memoria a

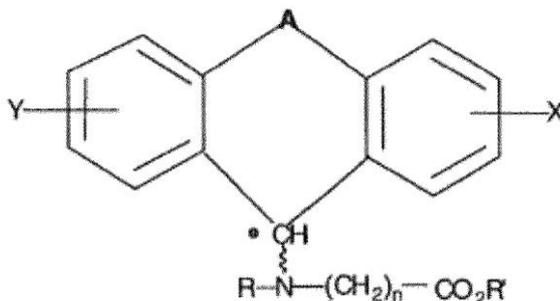
consecuencia de la prednisona eran muy similares a los de algunos trastornos de memoria que se observan en la demencia de Alzheimer, en la que hay deterioro del proceso de consolidación de las memorias a corto plazo para obtener memorias a largo plazo, un proceso que se sabe que depende de una función intacta del hipocampo.

5 **[0035]** El paciente empezó a tomar tianeptina (Stablon) en una dosis de 12,5 mg, una pastilla por la mañana. Cuatro días después, el paciente aumentó la dosis a 12,5 mg dos veces al día y finalmente, dos días después del aumento previo, el paciente aumentó la dosis a 25 mg por la mañana y 12,5 mg por la noche. En los primeros días de la toma de tianeptina, el paciente observó que la sensación “nebulosa” había desaparecido. Asimismo, aparentemente se normalizó la capacidad del paciente para concentrarse. La memoria episódica también mejoró
10 significativamente.

[0036] Aunque el comienzo del tratamiento con tianeptina se correlacionó con la rápida mejora de la función cognitiva, no era seguro que la tianeptina fuera responsable de dicha mejora. Existía la posibilidad alternativa de que el paciente simplemente se hubiera adaptado a los corticosteroides, manifestándose una reducción de los efectos secundarios en las primeras semanas después del comienzo de la toma de dichos corticosteroides. Sin embargo, el
15 paciente continuó tomando la tianeptina. Además, parecía posible que los 40 mg al día de prednisona hubieran producido unos efectos secundarios peores que las dosis inferiores, de 35 mg, 30 mg y 25 mg al día, que el paciente había disminuido progresivamente después de empezar con la tianeptina. Las pruebas de seguimiento de la función pulmonar un mes después indicaron una mejoría y, por tanto, se continuó con 25 mg al día de prednisona. El
20 paciente dejó el tratamiento con tianeptina dos meses después, disminuyendo la dosis progresivamente durante tres días. En un plazo de dos a tres días después de la dosis final de tianeptina, el paciente experimentó la aparición gradual de los mismos efectos secundarios cognitivos de los corticosteroides que ya había estado experimentando antes del tratamiento inicial con tianeptina, incluida la mala memoria, una extremada dificultad de concentración y de mantener el esfuerzo mental y de nuevo la permanente sensación “nebulosa”. Esto continuó durante dos semanas,
25 momento en que el paciente reinició el tratamiento con tianeptina. A las 24 horas de reinicio del tratamiento con tianeptina, el paciente observó una clara mejoría. A los tres días, la función cognitiva del paciente había vuelto prácticamente al estado inicial normal. El paciente ha continuado tomando 25 mg de tianeptina por la mañana y 12,5 mg por la noche desde entonces. Este episodio de reaparición de la disfunción cognitiva al dejar la tianeptina y el alivio de dicha disfunción cognitiva al volver a tomar la tianeptina demostró, de hecho, un gran efecto de la tianeptina
30 para atenuar los efectos secundarios de los corticosteroides y que esta actividad de la tianeptina tenía lugar en un corto periodo de tiempo (24-72 horas) después del inicio del tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I



- 5 en el que: A es un puente seleccionado entre los radicales siguientes: $-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-(CH_2)_p-O-$, $-(CH_2)_p-S-$, $-(CH_2)_p-SO_2-$, $-(CH_2)_p-NR_1-$ y $-SO_2-NR_2-$, y en el que: m es un número entero de 1 a 3 inclusive; p es un número entero seleccionado entre 1 y 2; R_1 se selecciona del grupo que consta de hidrógeno y alquilo C_1-C_5 ; y R_2 es alquilo C_1-C_5 ; X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno y halógeno; R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno y alquilo C_1-C_5 ; n es un número entero de 1 a 12 inclusive; y * denota un carbono asimétrico y el enlace designado por la línea curvada indica que la conformación absoluta alrededor del carbono asimétrico puede ser (R) o (S) solo cuando los cuatro grupos unidos al carbono asimétrico son diferentes, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un procedimiento para tratar los efectos secundarios neurocognitivos asociados con el tratamiento con corticosteroides a consecuencia de una dolencia en un sujeto humano que necesita dicho tratamiento, en que los efectos secundarios se seleccionan del grupo que consta de: poca capacidad de concentración, confusión, estado de sedación y rápida aparición de fatiga mental y en que la cantidad eficaz del al menos un compuesto de la fórmula I administrada al sujeto es de 2 mg/día a 600 mg/día.
- 10
- 15
- 20 2. El compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es $-SO_2-NR_2-$, opcionalmente en el que R y R' son hidrógeno.
- 25 3. El compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que el compuesto de la fórmula I es tianeptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en que el compuesto es (R)-tianeptina, sustancialmente sin el correspondiente enantiómero (S), o en que el compuesto es (S)-tianeptina, sustancialmente sin el correspondiente enantiómero (R).
- 30 4. El compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que la cantidad eficaz del al menos un compuesto de la fórmula I administrada al sujeto es de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 400 mg/día, o en que la cantidad eficaz del al menos un compuesto de la fórmula I administrada al sujeto es de aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 300 mg/día.
- 35 5. El compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que el al menos un compuesto de la fórmula I se administra al sujeto como una composición farmacéutica.
- 40 6. El compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 5, en que la dolencia es una dolencia pulmonar, opcionalmente en que la dolencia pulmonar se selecciona del grupo que consta de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sarcoidosis pulmonar.
- 45 7. El compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 5, en que la dolencia se selecciona del grupo que comprende una dolencia cardíaca, una dolencia gastrointestinal, una dolencia reumática, una dolencia vascular del colágeno o dermatológica, una dolencia renal, una dolencia endocrina, opcionalmente en que la dolencia es pericarditis, hepatitis, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, artritis reumatoide o artritis psoriática, polimiositis, poliarteritis nudosa, vasculitis, dermatomiositis sistémica, eccema, sarcoidosis cutánea, micosis fungoide, dermatitis seborreica grave, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrítico, nefritis lúpica, hipertiroidismo, hipercalcemia asociada con el cáncer y sarcoidosis.
- 50 8. El compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 5, en que la indicación es la profilaxis del rechazo de un órgano trasplantado.
9. El compuesto para uso en un procedimiento de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que el compuesto de la fórmula I se administra con un corticosteroide sistémico, opcionalmente en que el corticosteroide

sistémico es prednisona.

10. Una composición farmacéutica que comprende un corticosteroide sistémico y un compuesto de la fórmula I.

5 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en que el compuesto es tianeptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o en que el compuesto es (R)-tianeptina, sustancialmente sin el correspondiente enantiómero (S), o en que el compuesto es (S)-tianeptina, sustancialmente sin el correspondiente enantiómero (R).

10 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en que el corticosteroide sistémico es prednisona.