

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 851**

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

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2009 E 17176372 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3246031**

54 Título: **Procedimiento para el tratamiento de una disfunción neurocognitiva**

30 Prioridad:

05.05.2008 US 151200

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

21.10.2019

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:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 727 851 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 una disfunción neurocognitiva

5 CAMPO DE LA INVENCION

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

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

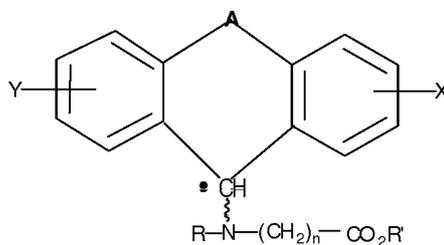
[0002] Una amplia gama de afecciones médicas se tratan con corticosteroides sistémicos. Estas afecciones implican generalmente un proceso inflamatorio que es responsable de algunos de los síntomas de la afección. Entre las acciones terapéuticas de los corticosteroides en los sitios de la inflamación están sus efectos inhibidores sobre los siguientes procesos inmunológicos: desgranulación de mastocitos y leucocitos, respuesta inmunitaria mediada por células, actividad bactericida celular, síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, actividad de citoquinas, proliferación fibrovascular y proliferación de los vasos sanguíneos. Los corticosteroides sistémicos se utilizan para tratar afecciones pulmonares particulares, afecciones cardíacas, afecciones inflamatorias intestinales y afecciones hepáticas, afecciones reumáticas, afecciones del colágeno, vasculares y dermatológicas, afecciones hematológicas, afecciones neurológicas, afecciones renales, afecciones endocrinas y enfermedades infecciosas, entre otras, la patología, la cual, al menos en parte, es el resultado de la respuesta del sistema inmunitario del cuerpo. Otros usos de los corticosteroides sistémicos se incluyen en el tratamiento del mal de altura y el trasplante de órganos.

[0003] El tratamiento con corticosteroides sistémicos se asocia frecuentemente con efectos secundarios, incluyendo disfunción cognitiva e inestabilidad del estado de ánimo. Por lo tanto, hay una necesidad de agentes que sean eficaces en el tratamiento de deterioro cognitivo inducido por corticosteroides.

30 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

[0004] Un procedimiento para tratar el deterioro cognitivo inducido por corticosteroides comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. La fórmula I es:

35



40

45 en la que: A es $-SO_2-NR_2-$, R_2 es metilo, y R y R' son hidrógeno, $n = 6$, X es un hidrógeno e Y es un grupo cloro y el compuesto es tianeptina o uno de sus enantiómeros.

[0005] Un compuesto de fórmula I se puede usar en el tratamiento de efectos secundarios cognitivos que son el resultado directo de corticosteroides exógenos que se administran como tratamiento para cualquier afección no del sistema nervioso central (SNC). La afección puede incluir una afección pulmonar, tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sarcoidosis pulmonar; una afección cardíaca, tal como pericarditis; una afección gastrointestinal, tal como hepatitis, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; una afección reumática, tal como artritis reumatoide o artritis psoriásica; una afección vascular del colágeno o dermatológica, tal como polimiositis, poliarteritis nodosa, vasculitis, dermatomiositis sistémica, eczema, sarcoidosis cutánea, micosis fungoide, dermatitis seborreica grave, psoriasis y lupus eritematoso sistémico; una afección renal, tal como síndrome nefrítico o nefritis lúpica; una afección endocrina, tales como un estado de hipertiroidismo o hipercalcemia asociada con tumores malignos y sarcoidosis o en la profilaxis del rechazo de un órgano trasplantado.

60 Definiciones

[0006] El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclica, incluyendo diradicales y multiradicales, que tiene el número de átomos de carbono designados (es decir, C_1-C_5 significa de uno a cinco carbonos). Los grupos alquilo incluyen grupos de cadena lineal, cadena ramificada o grupos cíclicos, siendo la cadena lineal preferida. Los ejemplos incluyen: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y neopentilo.

65

[0007] El término "halógeno" significa átomos de yodo, flúor, cloro y bromo. Los halógenos preferidos son flúor, cloro y bromo.

5 **[0008]** Como se usa en este documento, "ópticamente activo" se refiere a una propiedad por la que un material gira el plano de luz polarizada en un plano. Un compuesto que es ópticamente activo es no superponible con su imagen especular. Tal como se usa en este documento, la propiedad de no superponible de un objeto sobre su imagen especular se llama "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 no equivalentes unidos al mismo.

10 **[0009]** Como se usa en este documento, "enantiómero" se refiere a cada uno de los dos isómeros no superponibles de un compuesto puro que es ópticamente activo. 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 chemistr. 4ª ed., (1992), pág. 109.

15 **[0010]** Como se usa en este documento, "racemato" o "compuesto racémico" se refiere a una mezcla 50-50 de dos enantiómeros, de tal manera que la mezcla no gira la luz polarizada en un plano.

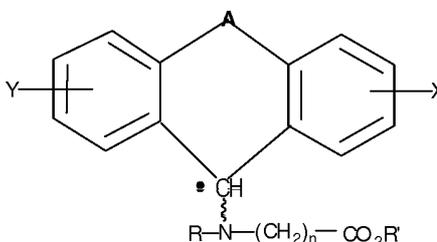
20 **[0011]** Por "enantiómero (R) sustancialmente libre del enantiómero (S)" se entiende un compuesto que comprende 80% o más en peso del enantiómero (R), y del mismo modo contiene 20% o menos en peso del enantiómero (S) como contaminante. Por "enantiómero (S) sustancialmente libre del enantiómero (R)" se entiende un compuesto que comprende 80% o más en peso del enantiómero (S) y del mismo modo contiene 20% o menos en peso del enantiómero @ como contaminante.

25 **[0012]** El término "tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente 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 INVENCIÓN

30 **[0013]** Los compuestos de fórmula I pueden utilizarse para tratar el deterioro cognitivo inducido por corticosteroides, incluyendo efectos secundarios, tales como trastornos de la memoria, mala capacidad de concentración, sentimientos subjetivos de pensamiento no claro o estar en un estado de sedación, y el rápido desarrollo de fatiga mental. Los compuestos de fórmula I se describen como:

35



40

45

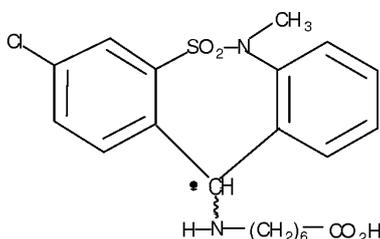
en la que: A es un puente seleccionado de los siguientes radicales: $-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-(CH_2)_p-O-$, $-(CH_2)_p-S-$, $-(CH_2)_p-SO_2-$, $-(CH_2)_p-NR_1-$ y $-SO_2-NR_2-$, y en la que: m es un número entero de 1 a 3 inclusivos; p es un número entero seleccionado de 1 y 2; R_1 se selecciona del grupo que consiste en 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 consiste en hidrógeno y halógeno; R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_5 ; n es un número entero de 1 a 12 inclusivos; * indica un carbono asimétrico y el enlace designado por la línea curva indica que la conformación absoluta sobre el carbono asimétrico puede ser (R) o (S) sólo cuando los cuatro grupos unidos al carbono asimétrico no son equivalentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

55

[0014] Según la presente invención, el compuesto de fórmula I para usar en los presentes procedimientos es tianeptina, sus enantiómeros, sus metabolitos clave o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La estructura de la tianeptina se proporciona en la fórmula II:

60



65

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

5 [0015] La tianeptina se puede utilizar para tratar los efectos secundarios cognitivos que son el resultado directo de corticosteroides exógenos que se administran como terapia para cualquier trastorno no del SNC en un sujeto que ha sido diagnosticado con dicho trastorno no del SNC. Como se usa en el presente documento, un "sujeto" incluye seres humanos y mamíferos no humanos. Los mamíferos no humanos incluyen bovinos, ovinos, porcinos, equinos, caninos, felinos y roedores (por ejemplo, rata, ratón, cobaya y conejo). Preferiblemente, el sujeto es un humano. Como se usa en el presente documento, los trastornos no del SNC incluyen, pero no se limitan a, afecciones pulmonares, incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), beriliosis, neumonitis por aspiración, síndrome de Loeffler (eosinofilia pulmonar aguda) y sarcoidosis pulmonar; afecciones cardíacas, incluyendo pericarditis; afecciones inflamatorias intestinales y afecciones hepáticas, incluyendo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enteritis regional, enfermedad celíaca, hepatitis alcohólica y necrosis hepática subaguda; afecciones reumáticas, tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis gotosa, osteoartritis postraumática, tenosinovitis, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fiebre reumática (particularmente si hay carditis presente) y lesiones musculoesqueléticas; afecciones vasculares del colágeno y dermatológicas, incluyendo polimiositis carditis reumática aguda, poliarteritis nodosa, vasculitis, dermatomiositis sistémica, dermatitis herpetiforme bullosa, eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson), dermatitis exfoliativa, eccema grave, sarcoidosis cutánea (eritema nodoso), micosis fungoide, dermatitis seborreica grave, eritrodermia debido a eccema atópico, psoriasis pustular, lupus eritematoso sistémico (LES), pioderma gangrenoso y hemangiomas complicados; afecciones hematológicas, incluyendo anemia hemolítica adquirida (autoinmune), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), trombocitopenia secundaria, eritroblastopenia y anemia hipoplásica congénita (eritroide); afecciones renales, incluyendo síndrome nefrótico y nefritis lúpica; afecciones endocrinas, incluyendo estados de hipertiroidismo e hipercalcemia asociada con tumores malignos y sarcoidosis; y enfermedades infecciosas, incluyendo la neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP), pleuresía tuberculosa, mononucleosis infecciosa y triquinosis con implicación del miocardio; y otros usos de corticosteroides sistémicos, incluyendo el mal de altura o trasplantes de órganos (para prevenir el rechazo del órgano trasplantado).

30 [0016] Los compuestos de fórmula I se pueden preparar fácilmente por un experto en la técnica. Se encuentran procedimientos sintéticos adecuados, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos. Nos. 4.766.114, 3.758.528 y 3.821.249, todas de Malen et al., y la patente de Estados Unidos No. 6.441.165 de Blanchard et al. La tianeptina, que tiene el nombre sistemático S,S-dióxido del ácido 7-[(3-cloro-6,11-dihidro-6-metil-dibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-11-il) amino]heptanoico es un antidepresivo tricíclico del tipo dibenzotiazepina. Una sal sódica de la tianeptina se comercializa en la actualidad de venta libre en Europa bajo la marca registrada Stablon®. La tianeptina se sabe que tiene propiedades psicoestimulantes, antidepresivas, analgésicas, antitúxicas, antihistamínicas y antisecretoras gástricas. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 3.758.528 de Malen et al.

40 [0017] Ciertos compuestos de fórmula I, tales como tianeptina, poseen un carbono asimétrico. La posición del carbono asimétrico se indica por un asterisco (*) en la fórmula I; para que este carbono sea considerado asimétrico, cada uno de los cuatro grupos unidos al mismo deben ser no equivalentes. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente qué compuestos de fórmula I poseen un carbono asimétrico.

45 [0018] Los compuestos de fórmula I que tienen este carbono asimétrico pueden existir como enantiómeros (R) y (S). Típicamente, los enantiómeros (R) y (S) de un compuesto determinado de fórmula I existen como un racemato. En la práctica de la presente invención, los dos racematos y los enantiómeros (R) o (S) individuales de un compuesto de fórmula I se pueden usar para mitigar el deterioro cognitivo inducido por corticosteroides. De acuerdo con ciertas realizaciones de la invención, un enantiómero (R) de un compuesto de fórmula I que está sustancialmente libre del correspondiente enantiómero (S), o un enantiómero (S) de un compuesto de fórmula I que está sustancialmente libre del correspondiente enantiómero (R), se utilizan para tratar los efectos secundarios cognitivos que son el resultado directo de corticosteroides exógenos que se administran como terapia para cualquier trastorno no del SNC.

55 [0019] Para aislar los enantiómeros (R) y (S) individuales de un compuesto de fórmula I, se debe separar el racemato de ese compuesto. Esta separación se puede lograr mediante la conversión de un compuesto racémico de fórmula I en un par de diastereoisómeros, por ejemplo mediante unión covalente a un resto ópticamente activo o por formación de sal con una base o ácido ópticamente activo. Cualquiera de estos procedimientos proporciona una molécula con un segundo centro quiral, generando así un par de diastereoisómeros. El par de diastereoisómeros pueden entonces separarse mediante procedimientos convencionales, tales como cristalización o cromatografía.

60 [0020] Los compuestos racémicos de la fórmula I se pueden separar en enantiómeros sin formación de diastereoisómero, por ejemplo, mediante absorción diferencial en una fase estacionaria quiral de una columna de cromatografía (por ejemplo, HPLC). Las columnas de HPLC preparativa adecuadas para la separación de diastereoisómeros se encuentran comercialmente disponibles con una variedad de materiales de empaquetamiento para adaptarse a una amplia gama de aplicaciones de separación. Las fases estacionarias adecuadas para la

separación de compuestos racémicos de fórmula I incluyen: (i) glicopéptidos macrocíclicos, tales como vancomicina unida a sílice que contiene 18 centros quirales que rodean tres bolsillos o cavidades; (ii) glicoproteína ácida quiral α_1 ; (iii) albúmina de suero humano; y (iv) celobiohidrolasa (CBH).

5 **[0021]** En la práctica de la invención, los compuestos de fórmula I descritos anteriormente pueden adoptar la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sales", abarca sales usadas comúnmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres.

10 **[0022]** Por ejemplo, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar 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 las clases alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos de ácidos orgánicos, tales como ácido 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, benenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico, beta-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico.

20 **[0023]** Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula I incluyen sales metálicas preparadas a partir de calcio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales orgánicas preparadas a partir de N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de fórmula I haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiados con el compuesto de fórmula I.

25 **[0024]** Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" de un compuesto de fórmula I utilizado para tratar los efectos secundarios neurocognitivos asociados con el uso de los corticosteroides en el tratamiento de una afección 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 se previenen o alivian los síntomas del tratamiento de los efectos secundarios neurocognitivos asociados con el uso de los corticosteroides en el tratamiento de la enfermedad, por ejemplo a través de la observación clínica de un sujeto, o a través de la información de los síntomas por el sujeto durante el transcurso del tratamiento.

30 **[0025]** Un experto en la técnica puede determinar fácilmente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I a administrar, teniendo en cuenta factores, tales como el tamaño, peso, edad y sexo del sujeto, el grado de penetración de la enfermedad o la persistencia y la gravedad de los síntomas, y la vía de administración. Generalmente, una cantidad eficaz de los compuestos de fórmula I administrados a un sujeto es de aproximadamente 2 a aproximadamente 600 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 mg/día, y más preferiblemente de aproximadamente 25 a 300 mg/día. También se contemplan dosis más altas o más bajas.

35 **[0026]** Los compuestos de fórmula I se pueden administrar a un sujeto mediante cualquier vía, por ejemplo, mediante administración enteral (por ejemplo, oral, rectal, intranasal etc.) y administración parenteral. La administración parenteral incluye, por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intraperitoneal, intravaginal, intravesical (por ejemplo, en la vejiga), intradérmica, tópica o subcutánea. También se contempla dentro del alcance de la invención la instilación de los compuestos de fórmula I en el cuerpo del sujeto, por ejemplo en una formulación de liberación controlada, para que tenga lugar la liberación sistémica o local con el tiempo o en un momento posterior. Preferiblemente, el compuesto de fórmula I se localiza en un depósito para la liberación controlada a la circulación o a un sitio local, tal como el tracto gastrointestinal.

40 **[0027]** En la práctica de los presentes procedimientos, los compuestos de fórmula I se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden comprender de 0,1 a 99,99 por ciento en peso de al menos un compuesto de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular de acuerdo a las prácticas estándar en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Ver Alphonso Gennaro, ed., Remington's Pharmaceutical Sciences. 18a Ed., (1990) Mack Publishing Co., Easton, Pa. Las formas de dosificación adecuadas pueden comprender, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios o suspensiones.

45 **[0028]** Por "portador farmacéuticamente aceptable" se entiende cualquier diluyente o excipiente que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación, y que no sea perjudicial para el receptor. El portador farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse sobre la base de la vía de administración deseada, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas estándar.

50 **[0029]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración parenteral pueden tomar la forma de una solución, dispersión, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa. En la preparación de composiciones

farmacéuticas de la presente invención para administración parenteral, al menos un compuesto de fórmula I se puede mezclar con un portador adecuado farmacéuticamente aceptable, tal como agua, aceite (en particular un aceite vegetal), etanol, soluciones salinas (por ejemplo, solución salina normal), dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionadas, glicerol, o glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración parenteral contienen preferiblemente una sal soluble en agua de al menos un compuesto de fórmula I. También se pueden añadir agentes estabilizantes, agentes antioxidantes y conservantes a las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral. Los agentes antioxidantes adecuados incluyen sulfito, ácido ascórbico, ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio, metil-parabeno o propil-parabeno y clorobutanol.

[0030] En la preparación de composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, al menos un compuesto de fórmula I puede combinarse con uno o más ingredientes inactivos sólidos o líquidos para formar comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos u otras formas de dosificación oral adecuadas. Por ejemplo, al menos un compuesto de fórmula I se puede combinar con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, tal como un disolvente, material de relleno, aglutinante, humectante, agente disgregante, retardador de la solución, acelerador de la absorción, agente humectante absorbente o agente lubricante. En una realización, al menos un compuesto de fórmula I se combina con carboximetilcelulosa de calcio, estearato de magnesio, manitol y almidón, y se forma en comprimidos mediante procedimientos convencionales de formación de comprimidos. En una realización preferida, la tianeptina se formula en un comprimido que comprende celulosa y una sal de calcio, tal como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 5.888.542.

[0031] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden formular a fin de proporcionarla liberación controlada de al menos un compuesto de fórmula I tras la administración de la composición a un sujeto. Preferiblemente, una composición farmacéutica de liberación controlada de la presente invención es capaz de liberar al menos un compuesto de fórmula I en un sujeto a una velocidad deseada, a fin de mantener una actividad farmacológica sustancialmente constante durante un período determinado de tiempo.

[0032] La formulación de composiciones farmacéuticas de liberación controlada de la presente invención está dentro de la experiencia en la técnica. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas para su usar en la presente invención se describen en, por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 5.674.533 (formas de dosificación líquida), patente de los Estados Unidos No. 5.591.767 (parche transdérmico de reservorio líquido), patente de Estados Unidos No. 5.120.548 (dispositivo que comprende polímeros hinchables), patente de Estados Unidos No. 5.073.543 (vehículo gangliósido-liposoma), patente de los Estados Unidos No. 5.639.476 (formulación sólida estable recubierta con un polímero acrílico hidrofóbico).

[0033] También se pueden usar micropartículas biodegradables para formular composiciones farmacéuticas de liberación controlada adecuadas para su uso en la presente invención, por ejemplo, tal como se describe en las patentes de Estados Unidos Nos. 5.354.566 y 5.733.566.

[0034] En una realización, las composiciones farmacéuticas de liberación controlada de la presente invención comprenden al menos un compuesto de fórmula I y un componente de liberación controlada. Como se usa en el presente documento, un "componente de liberación controlada" es un compuesto, tal como un polímero, matriz de polímero, gel, membrana permeable, liposoma y/o microesfera que induce la liberación controlada del compuesto de fórmula I en el sujeto tras la exposición a un determinado compuesto o afección fisiológica. Por ejemplo, el componente de liberación controlada puede ser biodegradable, puede activarse mediante la exposición a un determinado pH o la temperatura, mediante la exposición a un medio acuoso o mediante la exposición a las enzimas. Un ejemplo de un componente de liberación controlada que se activa mediante la exposición a una cierta temperatura es un sol-gel. En esta realización, se incorpora al menos un compuesto de fórmula I en una matriz de sol-gel que es un sólido a temperatura ambiente. Esta matriz de sol-gel se implanta en un sujeto que tiene una temperatura corporal lo suficientemente alta como para inducir la formación de gel de la matriz de sol-gel, liberando de este modo el ingrediente activo en el sujeto.

[0035] Además, un compuesto de fórmula I, tal como tianeptina, se puede administrar en combinación con un corticosteroide sistémico como un producto combinado y la composición farmacéutica podría incluir tanto el compuesto de fórmula I como corticosteroides sistémicos. Los corticosteroides sistémicos incluyen cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, betametasona, dexametasona y similares. Los corticosteroides se administran típicamente a aproximadamente 0,1-1500 mg/día o 0,5-30 mg/día. La dosis diaria total del compuesto de fórmula I y el corticosteroide se puede administrar en una, dos, tres, cuatro, o más dosis. No es necesario que el compuesto de fórmula I y el corticosteroide se administren en el mismo número de dosis diarias.

[0036] En otras realizaciones, puede no ser necesario que el compuesto de fórmula I y/o el corticosteroide se administren cada día o mediante la misma vía de administración. Por consiguiente, cuando se administran por separado, el compuesto de fórmula I y el corticosteroide se preparan en forma y dosificación adecuadas para lograr el régimen de tratamiento deseado.

[0037] La práctica de la invención se ilustra mediante el siguiente ejemplo no limitativo.

EJEMPLO 1

5 [0038] El paciente fue diagnosticado con una afección médica conocida como sarcoidosis pulmonar en la que las células inmunitarias (linfocitos y macrófagos) son anormalmente activadas y se acumulan en el pulmón, destruyendo de manera progresiva la arquitectura y la capacidad funcional del tejido pulmonar. El tratamiento es necesario para prevenir la progresión de la enfermedad y la pérdida de más capacidad funcional pulmonar. El tratamiento estándar es con corticosteroides sistémicos debido a la capacidad de los corticosteroides para la supresión de la función inmunitaria. Se inició el tratamiento con 40 mg de prednisona por vía oral cada mañana, con un plan para disminuir la dosis en 5 mg cada dos semanas hasta los 25 mg al día. Después de tres meses, el nivel de respuesta a los corticosteroides se evaluó mediante pruebas repetidas de función pulmonar y radiografía de tórax. Si el proceso de la enfermedad era sensible a los corticoides, el tratamiento continuaría hasta terminar un año completo en aproximadamente 25 mg al día.

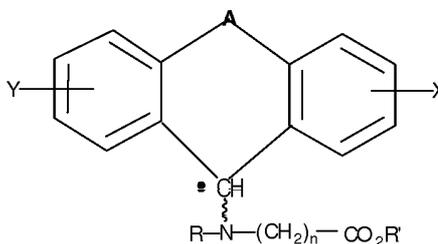
15 [0039] Durante los primeros días de prednisona, el paciente experimentó un trastorno grave de la memoria, una mala capacidad para centrarse o concentrarse, y una constante sensación de "mente nublada". El trastorno de la memoria era profundo y contrastaba fuertemente con la función normal de la memoria del paciente. La sensación de "mente nublada" estaba presente durante todo el día y era similar a la sensación de haber tomado un antihistamínico sedante como difenhidramina (Benadryl). El paciente encontró que sólo podía concentrarse con mucho esfuerzo, con el rápido desarrollo de fatiga mental que evitaba esfuerzos sostenidos. Ejemplos del trastorno de la memoria que resultan de la prednisona eran en gran medida como algunos de los trastornos de la memoria observados en la enfermedad de Alzheimer en la que existe un deterioro en el proceso de consolidación de la memoria a corto plazo en memorias a largo plazo, un proceso conocido que depende de la función del hipocampo intacto.

25 [0040] El paciente comenzó con tianeptina (Stablon) a 12,5 mg, una pastilla por la mañana. Cuatro días más tarde, el paciente aumentó la dosis a 12,5 mg dos veces al día, por último, dos días después del incremento anterior, el paciente aumentó la dosis a 25 mg cada mañana y 12,5 mg cada noche. En los primeros días de toma de tianeptina, el paciente notó que la sensación de "mente nublada" había desaparecido. La capacidad del paciente para concentrarse también pareció normalizarse. La memoria episódica también mejoró significativamente.

35 [0041] A pesar de que el inicio con la tianeptina se correlacionó con una rápida mejora de la función cognitiva, no estaba claro si la tianeptina era responsable de la mejora. Existía la posibilidad alternativa de que el paciente simplemente se estaba ajustando a los corticosteroides, manifestándose una reducción de los efectos secundarios cognitivos durante las primeras semanas después del inicio de los corticosteroides. No obstante, el paciente continuó tomando la tianeptina. Además, parecía posible que la prednisona a 40 mg al día había estado produciendo efectos secundarios peores que las dosis más bajas de 35 mg, 30 mg y 25 mg al día que el paciente había disminuido después de iniciar la tianeptina. Las pruebas de función pulmonar de seguimiento un mes más tarde indicaron una mejora y por lo tanto se continuó con prednisona a 25 mg al día. El paciente interrumpió el tratamiento con tianeptina dos meses más tarde, disminuyendo la dosis durante tres días. En unos 2-3 días después de la última dosis de tianeptina, el paciente experimentó la aparición gradual de los mismos efectos secundarios cognitivos de los corticosteroides ese paciente había experimentado antes del tratamiento inicial con tianeptina, incluyendo mala memoria, dificultad extrema para concentrarse y mantenimiento del esfuerzo mental, y la sensación general de "mente nublada" una vez más omnipresente. Esto continuó durante dos semanas cuando el paciente reinició el tratamiento con tianeptina. Dentro de las 24 horas del reinicio de la tianeptina, el paciente notó una mejora definitiva. Después de tres días, la función cognitiva del paciente había vuelto casi a la línea base normal. El paciente continuó con 25 mg de tianeptina cada mañana y 12,5 mg cada noche desde entonces. Este episodio de reaparición de la disfunción cognitiva sin tianeptina y alivio de la disfunción cognitiva una vez se volvió con la tianeptina demostró que, efectivamente, hubo un gran efecto de la tianeptina en la mitigación de los efectos secundarios de los corticoides y que esta función de tianeptina tuvo lugar durante un corto período de tiempo (24-72 horas) después del inicio del tratamiento.

[0042] La presente invención está dirigida a las siguientes realizaciones:

55 1. Un procedimiento para tratar los efectos secundarios neurocognitivos asociados con el tratamiento con corticosteroides como resultado de una afección en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I



- 5 en la que: A es un puente seleccionado de los siguientes radicales: $-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-(CH_2)_p-O-$, $-(CH_2)_p-S-$, $-(CH_2)_p-SO_2-$, $-(CH_2)_p-NR_1-$ y $-SO_2-NR_2-$, y en la que: m es un número entero de 1 a 3 inclusivos; p es un número entero seleccionado de 1 y 2; R_1 se selecciona del grupo que consiste en 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 consiste en hidrógeno y halógeno; R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_5 ; n es un número entero de 1 a 12 inclusivos; y * indica un carbono asimétrico y el enlace designado por la línea curva indica que la conformación absoluta sobre el carbono asimétrico puede ser (R) o (S) sólo cuando los cuatro grupos unidos al carbono asimétrico no son equivalentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 2. El procedimiento de acuerdo con la realización 1, en el que A es $-SO_2-NR_2-$.
- 15 3. El procedimiento de acuerdo con la realización 2, en el que R y R' son hidrógeno.
4. El procedimiento de la realización 1, en el que el compuesto de fórmula I es tianeptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 5. El procedimiento de la realización 4, en el que el compuesto es (R)-tianeptina, sustancialmente libre del correspondiente enantiómero (S).
6. El procedimiento de la realización 4, en el que el compuesto es (S)-tianeptina, sustancialmente libre del correspondiente enantiómero (R).
- 25 7. El procedimiento de la realización 1, en el que el sujeto es un humano.
8. El procedimiento de la realización 1, en el que la cantidad eficaz de dicho al menos un compuesto de fórmula I administrada al sujeto es de aproximadamente 2 a aproximadamente 600 mg/día.
- 30 9. El procedimiento de la realización 1, en el que la cantidad eficaz de dicho al menos un compuesto de fórmula I administrada al sujeto es de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 mg/día.
- 35 10. El procedimiento de la realización 1, en el que la cantidad eficaz de dicho al menos un compuesto de fórmula I administrada al sujeto es de aproximadamente 25 a aproximadamente 300 mg/día.
11. El procedimiento de la realización 1, en el que dicho al menos un compuesto de fórmula I se administra al sujeto como una composición farmacéutica.
- 40 12. El procedimiento de la realización 11, en el que la afección es afección pulmonar.
13. El procedimiento de la realización 12, en el que la afección pulmonar se selecciona del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sarcoidosis pulmonar.
- 45 14. El procedimiento de la realización 11, en el que la afección se selecciona del grupo que consiste en una afección cardíaca, una afección gastrointestinal, una afección reumática, una afección vascular del colágeno o dermatológica, una afección renal, una afección endocrina.
- 50 15. El procedimiento de la realización 14, en el que la afección es pericarditis, hepatitis, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, artritis reumatoide o artritis psoriática, polimiositis, poliarteritis nodosa, vasculitis, dermatomiositis sistémica, eczema, sarcoidosis cutánea, micosis fungoide, dermatitis seborreica grave, psoriasis y lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrítico, o nefritis lúpica, un estado de hipertiroidismo o hipercalcemia asociada con tumores malignos y sarcoidosis.
- 55 16. El procedimiento de la realización 11, en el que la afección es la profilaxis del rechazo de un órgano trasplantado.
17. El procedimiento de la realización 1, en el que el compuesto de fórmula I se administra con un corticosteroide sistémico.
- 60 18. El procedimiento de la realización 17, en el que el corticosteroide sistémico es la prednisona.
19. Una composición farmacéutica que comprende un corticosteroide sistémico y un compuesto de fórmula I.
- 65 20. La composición farmacéutica de la realización 19, en la que el compuesto es tianeptina.

21. La composición farmacéutica de la realización 19, en la que el compuesto es (R)-tianeptina, sustancialmente libre del correspondiente enantiómero (S).
- 5 22. La composición farmacéutica de la realización 19, en la que el compuesto es (S)-tianeptina, sustancialmente libre del correspondiente enantiómero (R).
23. La composición farmacéutica de la realización 19, en la que el corticosteroide sistémico es la prednisona.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Cantidad eficaz de tianeptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para usar en el tratamiento de efectos secundarios neurocognitivos asociados con el tratamiento con corticosteroides, como resultado de una
afección en un sujeto humano en necesidad de dicho tratamiento; en el que los efectos secundarios se seleccionan
del grupo que consiste en: una mala capacidad de concentración, pensamientos no claros, estar en un estado de
sedación y rápido desarrollo de fatiga mental; en la que la tianeptina es (R)-tianeptina, sustancialmente libre del
correspondiente enantiómero (S) o en el que la tianeptina es (S)-tianeptina, sustancialmente libre del
10 correspondiente enantiómero (R); y en la que la cantidad eficaz de tianeptina administrada al sujeto es de
aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 400 mg/día, o en la que la cantidad eficaz de la tianeptina
administrada al sujeto es de aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 300 mg/día.
- 15 2. Tianeptina para usar, según la reivindicación 1, en la que la tianeptina se administra al sujeto como una
composición farmacéutica.
3. Tianeptina para usar, según la reivindicación 2, en la que la afección es una afección pulmonar, opcionalmente en
la que la afección pulmonar se selecciona del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
y sarcoidosis pulmonar.
- 20 4. Tianeptina para usar, según la reivindicación 2, en la que la afección se selecciona del grupo que consiste en una
afección cardíaca, una afección gastrointestinal, una afección reumática, una afección vascular del colágeno o
dermatológica, una afección renal o una afección endocrina, opcionalmente en la que la afección es pericarditis,
hepatitis, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, artritis reumatoide o artritis psoriática, polimiositis, poliarteritis
25 nodosa, vasculitis, dermatomiositis sistémica, eczema, sarcoidosis cutánea, micosis fungoide, dermatitis seborreica
grave, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrítico, nefritis lúpica, un estado de hipertiroidismo, o
hipercalcemia asociada con tumores malignos y sarcoidosis.
- 30 5. Tianeptina para usar, según la reivindicación 2, en la que la afección es la profilaxis de un rechazo de órganos
trasplantados.
6. Tianeptina para usar, según la reivindicación 1, en la que la tianeptina se administra con un corticosteroide
sistémico.
- 35 7. Tianeptina para usar, según la reivindicación 6, en la que el corticosteroide sistémico es la prednisona.
8. Composición farmacéutica que comprende prednisona y tianeptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la
misma, en la que la tianeptina es (R)-tianeptina, sustancialmente libre del correspondiente enantiómero (S), o en la
que la tianeptina es (S)-tianeptina, sustancialmente libre del correspondiente enantiómero (R).