

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 806**

51 Int. Cl.:

A61K 38/31 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2013 PCT/EP2013/057515**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13153129**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2013 E 13720275 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2024 EP 2836228**

54 Título: **Combinación de análogos de la somatostatina con inhibidores de la 11-beta-hidroxilasa**

30 Prioridad:

12.04.2012 US 201261623117 P

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

03.10.2024

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GERICKE, GERMO HANS;
SCHMID, HERBERT ANTON;
MALDONADO LUTOMIRSKY, MARIO ROBERTO y
LI, LI**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 980 806 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

Combinación de análogos de la somatostatina con inhibidores de la 11-beta-hidroxilasa

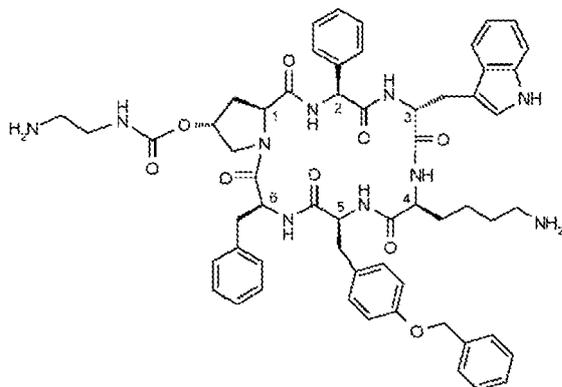
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una combinación que comprende a) un análogo de la somatostatina y b) un inhibidor de la 11-beta-hidroxilasa; cada uno en forma libre o en forma de una sal farmacéutica aceptable de estos; el uso de tal combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades asociadas con niveles elevados de la hormona del estrés; un paquete comercial o producto que comprende tal combinación; y al uso de la combinación en el tratamiento de un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano.

Antecedentes de la invención

15 La clase de la somatostatina es una clase conocida de péptidos pequeños que comprenden la somatostatina-14 de origen natural y análogos que tienen actividad relacionada con la somatostatina, p. ej., según lo divulgado por A.S. Dutta en *Small Peptides*, Vol. 19, Elsevier (1993). «Análogo de la somatostatina», tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier polipéptido de cadena lineal o cíclico que tenga una estructura basada en la de la somatostatina-14 de origen natural, en donde una o más unidades de aminoácidos han sido omitidas y/o reemplazadas por uno o más aminorradales y/o en donde uno o más grupos funcionales han sido reemplazados por uno o más grupos funcionales diferentes y/o uno o más grupos han sido reemplazados por uno o varios grupos isostéricos diferentes. En general, el término abarca todos los derivados modificados de la somatostatina-14 nativa que exhiben una actividad relacionada con la somatostatina, p. ej., se unen a al menos uno de los cinco receptores de la somatostatina (SSTR), preferentemente a nivel nanomolar. Los análogos de la somatostatina conocidos comúnmente son octreotida, vapreotida, lanreotida, pasireotida.

Teniendo la pasireotida la siguiente estructura química:

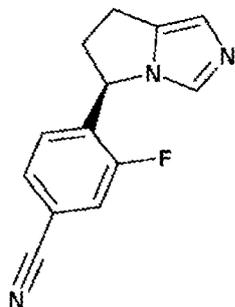


30 La pasireotida se denomina ciclo[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe], en donde Phg se refiere a -HN-CH(C₆H₅)-CO- y Bzl se refiere a bencilo, en forma libre, en forma de sal o complejo o en forma protegida.

35 El síndrome de Cushing es un trastorno hormonal causado por altos niveles de cortisol en la sangre. Esto puede estar provocado por tomar medicamentos glucocorticoides, o por tumores que producen cortisol u hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o CRH. La enfermedad de Cushing se refiere a una causa específica del síndrome: un tumor (adenoma) en la hipófisis que produce grandes cantidades de ACTH, que eleva el cortisol. Es la causa más común del síndrome de Cushing, responsable de un 70 % de los casos excluidos los casos relacionados con los glucocorticoides. La disminución significativa de los niveles de cortisol en pacientes con la enfermedad de Cushing que reciben pasireotida respalda su posible uso como tratamiento dirigido para la enfermedad de Cushing (Colao *et al.* N Engl J Med 2012; 366:32-42). Además, la pasireotida se estudió en un ensayo de fase II para el tratamiento de la enfermedad de Cushing (Boscaro *et al.*, J Clin Endocrin Metabol 2009, 94: 115-122).

45 El compuesto A es un potente inhibidor de la enzima limitadora de la velocidad 11-beta-hidroxilasa, el último paso en la síntesis de cortisol. El documento WO 2011/088188 sugiere el posible uso del compuesto A en el tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por un aumento de los niveles de la hormona del estrés y/o disminución de los niveles de la hormona andrógena, incluido el posible uso del compuesto A en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, caquexia, síndrome coronario agudo, síndrome de estrés crónico, síndrome de Cushing o síndrome metabólico.

El compuesto A, también denominado (R)-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo, tiene la fórmula (II).



5 El compuesto A puede sintetizarse o producirse y caracterizarse mediante métodos como los descritos en el documento WO2007/024945.

Sumario de la invención:

10 La presente invención se basa, entre otras cosas, en los datos de un ensayo clínico demostrativo preliminar de 10 semanas de duración que demuestra la eficacia del compuesto A con un perfil de seguridad satisfactorio en pacientes con la enfermedad de Cushing. El Compuesto A redujo con éxito el cortisol libre urinario (CLU) en todos los pacientes, para la mayoría de los pacientes hasta el intervalo normal de UFC. Sin embargo, para algunos
15 pacientes del ensayo, el nivel de CLU volvió a estar por encima del límite superior de la normalidad (LSN) dos semanas después de la interrupción del fármaco. Además, el nivel de ACTH se duplicó en la mitad de los pacientes. Por lo tanto, la presente invención tiene como objetivo el mantenimiento y la mejora de los efectos del Compuesto A, particularmente en el efecto sobre la reducción del nivel de cortisol en general, particularmente sobre el efecto del Compuesto A en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o trastorno caracterizado por el aumento de los
20 niveles de la hormona del estrés, particularmente por el aumento del nivel de cortisol, incluido el posible uso del compuesto A en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, caquexia, síndrome coronario agudo, síndrome de estrés crónico, síndrome de Cushing o síndrome metabólico.

25 Por lo tanto, en el primer aspecto, la presente invención proporciona una combinación (se denominará Combinación de la Invención dentro de esta solicitud) de (a) el Compuesto A (R)-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo; y b) un análogo de la somatostatina, en donde (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre, en forma de complejo o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

30 En una realización preferida, el análogo de la somatostatina es octreotida, vapreotida, lanreotida o pasireotida. En una realización preferida, el análogo de la somatostatina es pasireotida o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales preferidas son el lactato, el aspartato, el benzoato, el succinato y el pamoato, incluidas las sales de tipo mono y di, más preferentemente la disal de aspartato y la monosal de pamoato. Ciertas sales de la pasireotida forman gel en un entorno acuoso, tal como la sal de aspartato, p. ej., mono o diaspartato, glutamato, p. ej., mono o diglutamato, o succinato, p. ej., mono o disuccinato, lactato, acetato o citrato.
35 En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable de la pasireotida es la sal de pamoato.

40 La sal preferida del Compuesto A es la sal de fosfato o sal de nitrógeno. Más preferentemente es la sal de dihidrogenofosfato. El término «sal de fosfato», tal como se utiliza en la presente solicitud, se refiere a la sal de adición de ácido del compuesto A con ácido fosfórico. Más particularmente, se refiere al dihidrogenofosfato del compuesto A protonado una vez, es decir, en donde el compuesto A se protona una vez y por lo tanto cada molécula lleva una única carga positiva, mientras que el contraión es H_2PO_4^- .

45 Es sorprendente que tal combinación mantenga el efecto de reducción del cortisol del Compuesto A. Además, el análogo de la somatostatina y el Compuesto A actúan como compuestos sinérgicos el uno del otro, lo que conduce a una mayor eficacia y a que se necesite menos dosis eficaz.

50 La presente invención también se refiere a una combinación para uso simultáneo, por separado o secuencial, tal como una preparación combinada, incluida una combinación no fija o una combinación fija farmacéutica. Una combinación fija se refiere a ambos principios activos presentes en una forma farmacéutica, p. ej., en un comprimido o en una cápsula. Por lo tanto, una combinación fija farmacéutica de la presente invención comprende (a) un análogo de la somatostatina y (b) el Compuesto A, en el que (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Preferentemente el análogo de la somatostatina es pasireotida.

El «portador farmacéuticamente aceptable» incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (p. ej., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes que retrasan la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, materiales similares y combinaciones de estos, como conocerán los expertos en la técnica.

El término «combinación no fija», tal como se utiliza en el presente documento, define que los componentes (a) y (b) de la combinación tal como se definen en el presente documento pueden administrarse independientemente entre sí con cantidades diferenciadas de los componentes (a) y (b) de la combinación, es decir, simultáneamente o en diferentes momentos. El término «combinación no fija», incluye «kit de partes». Las partes del kit de partes pueden administrarse entonces, p. ej., simultáneamente o de forma escalonada cronológicamente, es decir, en diferentes momentos y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes.

Preferentemente, los intervalos de tiempo se eligen de manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de (a) y (b) sea mayor que el efecto que se obtendría utilizando solo uno de los componentes (a) y (b) de la combinación. La relación de las cantidades totales del componente (a) de la combinación respecto al componente (b) de la combinación que se administrarán en el preparado combinado se puede variar, p. ej., para satisfacer las necesidades de una subpoblación de pacientes que se van a tratar o a las necesidades de un único paciente cuyas necesidades diferentes se pueden deber a la edad, el sexo, el peso corporal, etc. de los pacientes. Preferentemente, se produce al menos un efecto beneficioso, p. ej., una mejora mutua del efecto de los componentes (a) y (b) de la combinación, en particular una sinergia, p. ej., un efecto superior al aditivo, efectos favorables adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosis no eficaz de uno de los componentes (a) y (b) de la combinación o ambos, y muy preferentemente una clara sinergia de los componentes (a) y (b) de la combinación.

En un aspecto la presente invención se proporciona la Combinación de la Invención para su uso en el tratamiento de estados patológicos caracterizados por un nivel elevado de la hormona del estrés. El término «hormona del estrés», tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una hormona que se secreta en respuesta a una exposición inusual a la vida. La respuesta al estrés conlleva la activación tanto del sistema suprarrenal simpático con secreción de epinefrina y norepinefrina, como del sistema hipotalámico-hipófiso-corticosuprarrenal (HHC) con secreción de cortisol. En una realización preferida, una hormona del estrés es aldosterona o cortisol, preferentemente cortisol.

En una realización preferida, la presente invención proporciona la Combinación de la Invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por un nivel elevado de cortisol. El término «nivel elevado de cortisol» tal como se utiliza en el presente documento se refiere al nivel de cortisol más alto que el propio intervalo normal de cortisol de un individuo. El intervalo normal de CLU para la población es de 10 - 100 microgramos por 24 horas (mcg/24 h o µg/24 h). Por lo tanto, el término «nivel elevado de cortisol» podría definirse como superior a 30 µg/24 h, superior a 50 µg/24 h, superior a 70 µg/24 h, superior a 85 µg/24 h o superior a 100 µg/24 h. El término «nivel elevado de cortisol» podría definirse adicionalmente como superior a 125 µg/24 h, superior a 125 µg/24 h o superior a 200 µg/24 h. El cortisol libre urinario (CLU) se mide como la media del cortisol libre urinario de 24 horas, calculado a partir de cuatro muestras de 24 horas recogidas durante 2 semanas. Preferentemente el término «nivel elevado de cortisol» se refiere a un nivel superior a 80 µg /24 h, superior a 100 µg /24 h o superior a 120 µg /24 h o superior a 150 µg/24 h.

Las enfermedades que se caracterizan por niveles elevados de cortisol incluyen, entre otras, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca crónica con tolerancia al ejercicio deficiente, insuficiencia cardíaca crónica con debilidad muscular, caquexia cardíaca, caquexia inducida por EPOC, caquexia inducida por cirrosis, caquexia inducida por tumores, caquexia inducida por virus (VIH), insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, síndrome coronario agudo, síndrome de estrés crónico, síndrome de Cushing, síndrome metabólico e hipercortisolemia.

La insuficiencia cardíaca crónica, así como las afecciones con insuficiencia cardíaca crónica con tolerancia al ejercicio deficiente y debilidad muscular muestran niveles elevados de aldosterona plasmática, como lo muestran Bolger *et al.*, *Circulation* 2002;106:92-99, una relación elevada de plasma respecto a dihidroepiandrosterona, como lo muestran Anker *et al.*, *European Heart Journal* 1999;20:683-693 y disminución de los niveles de andrógenos como lo muestran Jankowaska *et al.*, *Circulation* 2006;114:1829-1837.

La caquexia cardíaca es una complicación grave de la insuficiencia cardíaca crónica, ya que los pacientes sufren una pérdida general de tejido graso, tejido magro y tejido óseo. Los pacientes con caquexia cardíaca muestran niveles plasmáticos elevados de aldosterona y cortisol, así como niveles reducidos de deshidroepiandrosterona, según lo descrito por Anker *et al.*, *Circulation* 1997;96:526-534.

La caquexia inducida por la EPOC, la caquexia inducida por la cirrosis, la caquexia inducida por tumores y la caquexia inducida por virus (VIH) se caracterizan por un aumento de los niveles plasmáticos de aldosterona, como

se dejó constancia en el documento WO 2000/21509 o US 2009/0023639, y han sido tratados con andrógenos anabólicos o derivados andrógenos, según lo publicado por Yeh *et al.*, Chest 2002;122:421-428 y por Cuerda *et al.*, Nutrition Clinical Practice 2005 20;93-97.

5 El infarto de miocardio eleva los niveles de cortisol que afectan la remodelación cardíaca según lo indicado por Mihailidu *et al.*, Hypertension 2009 en imprenta. La magnitud de la respuesta al cortisol está relacionada con el tamaño del infarto subsiguiente, como lo muestran Bain *et al.*, International Journal of Cardiology 1992;27:145-150.

10 Los trastornos de estrés crónico con sus ramificaciones físicas y psicológicas se han asociado con niveles excesivos de aldosterona y cortisol según Kubzansky y Adler, Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2009;5:1-7. En particular, la secreción excesiva y persistente de cortisol puede conducir a la depresión, la hiperglucemia y la supresión del sistema inmunitario.

15 El síndrome de Cushing describe una afección de liberación crónica excesiva de cortisol. El exceso de cortisol puede originarse directamente de un tumor corticosuprarrenal o secundariamente de un tumor hipofisario (enfermedad de Cushing) o ectópico que libera adrenocorticotropina como lo ilustran Boscaro y Arnaldi, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009;94:3121-3131.

20 El síndrome metabólico define un estado de desregulación metabólica caracterizado por resistencia a la insulina y una predisposición a la diabetes de tipo 2, obesidad central y visceral, hipertensión y dislipidemia. La desregulación metabólica puede estar causada por un desequilibrio endocrino subyacente mediado por los esteroides suprarrenales aldosterona y cortisol según lo publicado por Kidamby *et al.* Hypertension 2007;49:704-711.

25 La hipercortisolemia se refiere a afecciones que se caracterizan por niveles elevados de cortisol circulante. Los niveles elevados de cortisol plasmático pueden contribuir directamente a una afección patológica, representar un signo de una afección patológica o ser de naturaleza no patológica.

30 En una realización preferida, la presente invención proporciona la Combinación de la Invención para su uso en el tratamiento del síndrome de Cushing. La combinación de la invención mantiene el efecto de reducción de cortisol del Compuesto A. Sin ceñirse o limitarse a la teoría, se entiende que el análogo de la somatostatina, particularmente la pasireotida, mejora o mantiene el efecto del Compuesto A al actuar sobre la ACTH. Por lo tanto, en una realización preferida, el síndrome de Cushing es el síndrome de Cushing dependiente de ACTH, preferentemente la enfermedad de Cushing.

35 Además del nivel elevado de ACTH debido al tumor hipofisario que secreta ACTH, otros tejidos, por ejemplo, tumores fuera del sistema hipofisario-suprarrenal normal, tales como el cáncer de pulmón microcítico, pueden producir ACTH que afecta a las glándulas suprarrenales. Por lo tanto, en una realización el paciente con síndrome de Cushing tiene un nivel elevado de ACTH de origen no hipofisario.

40 Por otro lado, la presente divulgación también prevé una mejora en el tratamiento del síndrome de Cushing en el que el hipercortisolismo es independiente de ACTH. Sin ceñirse o estar limitado por la teoría, la pasireotida reduce el nivel de ACTH cuyo aumento podría estar causado potencialmente debido a la administración del Compuesto A.

45 En un aspecto, la presente invención proporciona el Compuesto A para su uso en combinación con un análogo de la somatostatina, preferentemente pasireotida, para el tratamiento del síndrome de Cushing.

50 En un aspecto, la presente divulgación proporciona el Compuesto A para su uso en combinación con un análogo de la somatostatina, preferentemente pasireotida, para el tratamiento del síndrome de Cushing, comprendiendo dicho tratamiento administrar (1) el Compuesto A y (2) un análogo de la somatostatina a un paciente simultáneamente, por separado o secuencialmente.

En un aspecto la presente divulgación proporciona un uso de la Combinación de la Invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de Cushing.

55 En un aspecto, la presente divulgación proporciona un uso del Compuesto A en forma libre, forma de complejo o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento que se utilizará en combinación con un análogo de la somatostatina.

60 En un aspecto la presente divulgación proporciona un envase comercial que comprende la Combinación de la Invención, junto con instrucciones para el uso simultáneo, separado o secuencial de esta en el tratamiento del síndrome de Cushing.

Preferentemente dicho análogo de la somatostatina es pasireotida.

65

Ejemplos:

Los siguientes ejemplos ilustran la invención descrita anteriormente. Otros modelos de prueba conocidos como tales por el experto en la técnica pertinente también pueden determinar los efectos beneficiosos de la invención.

5 **Ejemplo 1 Sal de fosfato de 4-(R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il-3-fluorobenzonitrilo (Forma A)**

Se disolvieron 2 g de base libre en 40 mL de etanol y se añadió 1 equivalente de ácido fosfórico en el transcurso de varios minutos. Después de la adición, se recogieron los sólidos mediante filtración. Los sólidos se secaron a 22 °C con un flujo de nitrógeno. Se recogieron aproximadamente 1,8 g.

10 La relación molar de fosfato respecto a 4-(R)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il-3-fluorobenzonitrilo en la sal obtenida es de 1:1.

15 En agua, la sal de fosfato fue soluble en la concentración objetivo de un 0,1 % y estable durante 2 días a 50 °C. La base libre fue en gran medida insoluble. Se convirtió de un sólido que fluye libremente en un material oleoso en un corto espacio de tiempo después del contacto con agua, y permaneció como tal durante el período de 2 días a 50 °C.

20 **Higroscopicidad**

Se midieron las isotermas de sorción/desorción utilizando la microbalance de humedad VTI 100 (VTI Corporation, Hialeah, FL, EE. UU.). Las mediciones se llevaron a cabo a 25 °C. Las muestras se secaron con un flujo de N₂ a 25 °C.

25 Se observó que la higroscopicidad de la sal de fosfato era de tan solo un 0 % de captación de agua con un 5 % de HR y un 0,9 % de captación de agua con un 75 % de humedad relativa.

30 El exceso de sólidos se equilibró en cada disolvente durante más de 24 horas a 25 °C ± 0,1. La concentración en el sobrenadante se midió por gravimetría para disolventes orgánicos y por HPLC a partir de disolventes acuosos y propilenglicol.

Se obtuvieron los siguientes resultados para la sal de fosfato en comparación con la base libre:

Tabla 1-1 Perfil de solubilidad (mg/mL)

Disolvente	Base libre	Sal de fosfato
pH 1	>50	> 50
pH 6,8	28,6	> 50
Agua	7,2	> 50
Etanol	> 50	5,8
Acetona	>50	1,5
Propilenglicol	34,4	1,5
Acetato de etilo	> 50	n.d.

35 Esto muestra que la solubilidad de la sal de fosfato es comparablemente baja en disolventes no acuosos que son, por lo tanto, anti-disolventes para la sal, lo que permite lograr una buena precipitación y por lo tanto buenos rendimientos y buena pureza. Por otro lado, la solubilidad en agua es mejor que la de la base libre lo que supone una ventaja para proporcionar formulaciones orales o parenterales.

40 El punto de fusión se determinó mediante TG/DTA como se ha descrito anteriormente y se determinó que era de 210,2 °C.

45 **Ejemplo 2**

Los pacientes con enfermedad de Cushing logran cortisol urinario normal con el Compuesto A, un potente inhibidor de la 11β-hidroxilasa: resultados preliminares de un estudio multicéntrico demostrativo preliminar

50 **Introducción:** Las características clínicas y complicaciones del síndrome de Cushing son el resultado del exceso crónico de cortisol circulante, típicamente cuantificado por el cortisol libre urinario (CLU) de 24 horas. El

COMPUESTO A es un potente inhibidor de la 11 β -hidroxilasa. Dado que la 11 β -hidroxilasa cataliza el paso final de la síntesis de cortisol, el COMPUESTO A es un nuevo tratamiento potencial para todas las formas del síndrome de Cushing.

5 **Métodos:** Los pacientes adultos con enfermedad de Cushing de leve a grave (CLU>1,5 veces el límite superior de la normalidad [LSN], media de tres recogidas en 14 días) recibieron el COMPUESTO A oral durante 10 semanas en un estudio abierto. El COMPUESTO A se inició con 2 mg dos veces al día. Se planificó un aumento de la dosis cada 2 semanas hasta 5, 10, 20 y 50 mg dos veces al día hasta que se normalizara el CLU, en cuyo caso se mantuvo la dosis hasta el día 70, cuando se interrumpió el tratamiento. Se permitió la reducción de la dosis para 10 la tolerabilidad. El CLU se evaluó el penúltimo día de cada periodo de 2 semanas. Los pacientes fueron controlados hasta el día 84. El criterio de valoración primario fue CLU \leq LSN o una disminución \geq 50 % con respecto al valor de referencia en el día 70 utilizando la media de 3 muestras de CLU recogidas durante la semana anterior al día 70.

15 **Resultados:** Se han inscrito doce pacientes (de 25-55 años; 4 hombres) y 9 han completado el estudio hasta la fecha. Sus niveles de CLU, desoxicortisol, ACTH se muestran individualmente en las FIGURAS. Nueve pacientes se habían sometido previamente a cirugía. El intervalo de CLU de referencia fue de 1,6-17.0xLSN (CLU medio \pm DE, μ g/24 h, 346 \pm 385; intervalo 115-153). Los niveles de CLU fueron normales en al menos una evaluación en 11 de 11 pacientes durante el estudio. Los 9 pacientes alcanzaron el criterio de valoración primario que han completado la fase de tratamiento activo, 8 de los cuales tenían niveles normales de CLU en el día 70. Después 20 de la interrupción del tratamiento, el CLU fue >LSN en 6 pacientes con medidas en el día 84. La dosis mediana del COMPUESTO A asociado con la normalización del CLU fue de entre 5 y 10 mg dos veces al día. En el día 70, la TAS media disminuyó en 13,1 mmHg desde el valor de referencia. En general, el COMPUESTO A se toleró bien; los eventos adversos notificados con más frecuencia fueron fatiga (7/12), náuseas (4/12) y cefalea (3/12). Cinco 25 pacientes presentaron niveles de ACTH >2x valor de referencia. Cuatro pacientes experimentaron hipopotasemia relacionada con el fármaco del estudio (K⁺<3,5mmol/L; mín 3,1 mmol/L). No hubo EA graves con sospecha de relación con el fármaco.

Conclusión: El Compuesto A demostró eficacia con un perfil de seguridad satisfactorio en este estudio demostrativo preliminar en pacientes con enfermedad de Cushing.

30 **Ejemplo 3 Estudio combinado del Compuesto A y pasireotida en ratas**

Los objetivos de este estudio no clínico fueron determinar la toxicidad del COMPUESTO A y SOM230 en combinación. El tratamiento combinado incluyó la administración oral diaria del COMPUESTO A y la inyección 35 subcutánea una vez al día de SOM230 a ratas. Además, se determinaron las características toxicocinéticas del COMPUESTO A/SOM230.

El COMPUESTO A, formulado en agua ultrapura, se administró por vía oral (5 mL/kg) solo o en combinación con 40 SOM230, formulado con solución tamponada de acetato pH 4,5, para inyección USP, y se administró por inyección subcutánea (área interescapular, 1 mL/kg) a 5 grupos (10/sexo/grupo) de ratas Wistar Hannover con dosis diarias de 1,5/0,03, 5/0,1, 20/0,3, 20/ y /0,3 mg/kg/día del COMPUESTO A/SOM230. Otro grupo de ratas (10/sexo) recibió 45 dosis diarias de agua ultrapura, por vía oral, y la solución tamponada de acetato pH 4,5 para inyección USP, por inyección subcutánea, y sirvió como controles. Al inicio de la administración, los animales tenían aproximadamente 7-8 semanas de edad y los machos tenían de 176 a 216 g y las hembras tenían de 123 a 165 g.

Las actividades del estudio incluyeron exámenes clínicos, que conllevaban exámenes dos veces al día para 50 detectar la mortalidad y los signos de mala salud o reacción al tratamiento, observaciones junto a la jaula diarias previas a la dosis y 1 hora después de la dosis, examen detallado semanal, peso corporal y consumo de alimentos, dos exámenes oftálmicos (pretratamiento y semana 13), patología clínica (hematología, coagulación y bioquímica clínica, análisis de orina) e inmunología al final de la administración (hormona adrenocorticotrópica, corticosterona, hormona de crecimiento, factor de crecimiento insulínico y análisis de orina para corticosterona). Las evaluaciones toxicocinéticas se realizaron el día 1 y durante la semana 11 (0,5, 1, 3, 7 y 24 horas después de la dosis) en los 55 grupos que recibieron la combinación del COMPUESTO A/SOM230. La necropsia incluyó observaciones macroscópicas, evaluaciones del peso de los órganos (absoluto y relativo al cuerpo) y exámenes microscópicos.

Observaciones en vida: No hubo muertes relacionadas con el COMPUESTO A/SOM230, signos clínicos de toxicidad, efectos adversos en el consumo de alimentos o cambios oculares durante la realización de este estudio.

60 Efectos sobre la corticosterona sérica (marcador PD): el COMPUESTO A o SOM230 solo provocó disminuciones en la corticosterona sérica solo en hembras. La administración del COMPUESTO A/SOM230 en combinación provocó una disminución moderada de la corticosterona sérica en machos y hembras en todos los niveles posológicos estudiados (tabla 1). Estos datos sugieren que la combinación del COMPUESTO A y SOM230 proporcionó una mejor eficacia en comparación con cualquiera de los dos agentes solos.

Tabla 1: Cambios séricos de corticosterona en ratas a las que se administró el COMPUESTO A/SOM230 en comparación con el control

Dosis (COMPUESTO A/SOM230)		0/0	1,5/0,03	5/0,1	20/0,3	20/-	-/0,3
Nivel medio de corticosterona sérica (n=10)	Machos (n=10)	236,23	170,92	146,44	177,80	221,83	233,68
	Hembras (n=10)	259,50	167,52	149,53	176,34	166,76	190,56
Cambio respecto al control (%)	Machos		-28 %	-38 %	-25 %	-*	-*
	Hembras		-35 %	-42 %	-32 %	-36 %	-27 %

*: Un guion (-) indica ausencia de cambio en el grupo.

5 Efectos sobre la glándula suprarrenal (posible órgano diana de la toxicidad): El tratamiento con el COMPUESTO A se asocia con un aumento del peso de los órganos de la glándula suprarrenal (más pronunciado en hembras), el tratamiento conjunto con SOM230 evitó el aumento del peso suprarrenal por parte del COMPUESTO A (tabla 2). Además, el tratamiento del COMPUESTO A produjo hipertrofia adrenal cortical en ratas hembras, y el tratamiento conjunto con SOM230 evitó la hipertrofia suprarrenal por parte del COMPUESTO A en ratas hembras. Estos datos sugieren que el tratamiento conjunto con SOM230 puede prevenir los efectos secundarios en la glándula suprarrenal por parte del COMPUESTO A.

Tabla 2: Pesos de la glándula suprarrenal en ratas macho y hembra

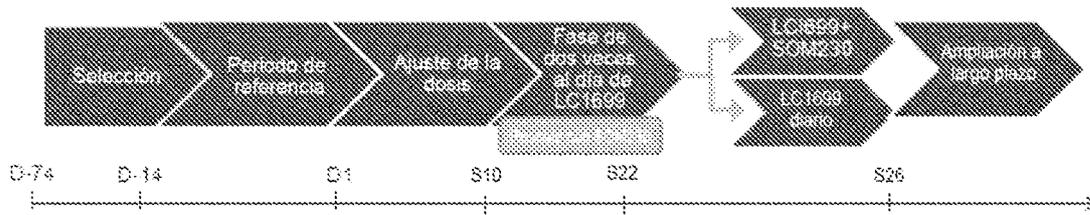
Dosis (COMPUESTO A/SOM230)		0/0	1,5/0,03	5/0,1	20/0,3	20/-	-/0,3
Pesos suprarrenales absolutos (g)	Machos (n=10)	0,04511	0,04136	0,03747	0,03617	0,04969	0,03615
	Hembras (n=10)	0,05444	0,05809	0,05549	0,05296	0,07002	0,04585
Peso suprarrenal relativo (% del peso corporal)	Machos (n=10)	0,01235	0,01237	0,01265	0,01271	0,01386	0,01326
	Hembras (n=10)	0,02531	0,02649	0,02635	0,02593	0,02907	0,02432

15 En conclusión, la administración del COMPUESTO A/SOM230 administrado en combinación por vía oral/inyección subcutánea diaria a ratas durante 13 semanas se toleró bien en vida y no exacerbó la toxicidad del órgano diana en comparación con SOM230 o el COMPUESTO A solo. Además, el tratamiento conjunto parece proporcionar una mejor eficacia como lo muestra la reducción más uniforme de la corticosterona sérica, y una mejor seguridad como lo muestra la reducción de los efectos adversos en la glándula suprarrenal.

Ejemplo 4 Estudio combinado del Compuesto A y pasireotida en el síndrome de Cushing

Diseño del estudio

25 El estudio consiste en un período de selección de hasta 60 días, un período de referencia de 10-14 días y un período de tratamiento de 10 semanas (70 días) con aumento de la dosis secuencial seguido de una fase de tratamiento de 12 semanas con el COMPUESTO A DOS VECES AL DÍA donde los pacientes continuarán recibiendo el COMPUESTO A en la dosis máxima tolerada con la posibilidad de entrar en una fase de rescate con SOM230 si es necesario. En la semana 22, los pacientes serán evaluados para determinar la entrada en uno de los dos grupos durante 4 semanas: (1) administración del COMPUESTO A dos veces al día más pasireotida o (2) COMPUESTO A una vez al día. La adición de pasireotida s.c. podría tener lugar antes (entre la semana 10 y la semana 22) si se considera necesario como terapia de rescate. Al final de la semana 26, los pacientes que reciben una dosis diaria del COMPUESTO A tendrán la opción de entrar en una fase de ampliación de 12 meses.



*Nota: Los pacientes con CLU > 3xLSN de referencia comenzarán con 5 mg dos veces al día (en lugar de 2 mg dos veces al día)

5

Población:

La población de estudio estará compuesta por pacientes de sexo masculino y femenino con hipercortisolismo endógeno debido al síndrome de Cushing suprarrenal (independiente de ACTH) o debido al aumento de la producción de ACTH de la hipófisis (enfermedad de Cushing) o de origen ectópico (ACTH ectópica). Es necesario que los pacientes no hayan respondido adecuadamente a la terapia estándar (incluida la cirugía) o pueden ser pacientes recién diagnosticados para quienes la cirugía no es una opción.

10

Criterios de inclusión/exclusión:

15

Inclusión:

1. Pacientes masculinos o femeninos de 18 - 75 años

20

2. Diagnóstico del Síndrome de Cushing:

demostrado según los siguientes criterios:

a. Enfermedad de Cushing:

25

- CLU >1 5XLSN (valor medio de tres muestras de orina de 24 horas recogidas en 14 días).
- Plasma matutino
- Confirmación del origen hipofisario del exceso de ACTH por al menos uno de los tres siguientes:
 - Antecedentes de confirmación por IRM de adenoma hipofisario (mayor o igual a 6 mm) con prueba dinámica positiva (p. ej., prueba de supresión con dosis altas de dexametasona o de CHR) o
 - Antecedentes de gradiente del seno petroso inferior >3 después de la estimulación con CRH o
 - Cirugía hipofisaria previa con histopatología que confirma un adenoma con tinción de ACTH

30

35

40

b. Síndrome de Cushing suprarrenal:

45

- CLU >1,5 x LSN (valor medio de tres muestras de orina de 24 horas recogidas en 14 días)
- ACTH plasmática matutina < el límite inferior de la normalidad, insensible a CRH
- Confirmación de la fuente suprarrenal de hipercortisolismo con al menos uno de los siguientes:
 - Evidencia por imágenes de lesiones suprarrenales compatibles con el síndrome de Cushing independiente de ACTH o
 - Antecedentes de cirugía suprarrenal previa con histopatología que confirma un carcinoma o adenoma que produce cortisol.

50

55

c. Síndrome de Cushing con ACTH ectópica:

- 5
- CLU >1,5 X LSN (valor medio de tres muestras de orina de 24 horas recogidas en 14 días)
 - ACTH plasmática matutina \geq el límite inferior de la normalidad, insensible a CRH
- 10
- Confirmación del origen extrahipofisario del exceso de ACTH por al menos uno de los tres siguientes:
 - Ausencia de imagen de RM hipofisaria y prueba de CRH negativa junto con:
 - Fuente obvia de ACTH no hipofisaria (tumor torácico en el TAC y/u Octreoscan), tumor con confirmación patológica de cualquier ubicación O
 - Gradiente del seno petroso inferior ≤ 3 después de la estimulación con CRH O
 - Cirugía extrahipofisaria previa con histopatología que confirma un carcinoma/adenoma con tinción de ACTH
- 15
- 20
- 25
3. Para los pacientes que reciben los siguientes tratamientos médicos, los períodos de descanso farmacológico deben completarse antes de que se realicen las evaluaciones de eficacia de referencia de la siguiente manera:
- o Inhibidores de la esteroidogénesis (ketoconazol, metirapona): 1 semana
 - o Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina), agonistas de PPAR-gamma (rosiglitazona o pioglitazona): 4 semanas
 - o Octreotida LAR, pasireotida LAR y lanreotida autogel: 8 semanas
 - o Mifepristona, lanreotida SR: 4 semanas
 - o Octreotida y pasireotida (formulación de liberación inmediata): 1 semana
 - o Otra terapia experimental: al menos 5 semividas
- 30
- 35
- 40

Exclusión:

- 45
1. Uso de otros fármacos en investigación en el momento de la inscripción
 2. Historia de hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos del estudio o a fármacos de clases químicas similares.
 3. Antecedentes de neoplasia maligna de cualquier sistema orgánico (excepto el carcinoma basocelular localizado de la piel y otros diferentes de los relacionados con el síndrome de Cushing, p. ej., carcinoma suprarrenal o carcinomas/tumores carcinoides que secretan ACTH), tratados o no tratados, en los últimos 5 años, independientemente de si hay evidencia de recidiva local o metástasis.
 4. Mujeres embarazadas o que están amamantando (lactantes)
 5. Mujeres en edad fértil
 6. Hombres en edad fértil A MENOS QUE el sujeto se comprometa a adherirse a dos métodos anticonceptivos eficaces durante toda la duración del estudio
 7. Pacientes que han sido tratados con mitotano durante los últimos 6 meses antes de la Visita 1
 8. Pacientes con compresión del quiasma óptico, con el fin de excluir a los pacientes con un tumor que causa compresión quiasmática que requiere cirugía.
- 50
- 55
- 60

- 5 9. Pacientes con síndrome de pseudo-Cushing [para pacientes con un CLU medio $<3 \times \text{LSN}$ se requerirán más pruebas para descartar esta afección a menos que se confirme la enfermedad de Cushing o la fuente ectópica o suprarrenal por histopatología]. Al menos 2 de 3 pruebas deben ser anómalas para excluir pseudo-Cushing: prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona, prueba de dexametasona-CRH o cortisol salival o sérico nocturno.
- 10 10. Pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento estimado de creatinina $< 60 \text{ mL/min}$ según la fórmula MDRD), creatinina sérica $>2,0 \times \text{LSN}$.
11. Pacientes que no son bioquímicamente eutiroideos.
12. Pacientes que se han sometido a una cirugía mayor en el mes anterior a la selección.
- 15 13. Pacientes diabéticos con diabetes mal controlada como lo demuestra $\text{HbA1c} >9 \%$
- 20 14. Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA de Clase III o IV), angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bradicardia clínicamente significativa, bloqueo cardíaco avanzado, antecedentes de IM agudo menos de un año antes de la entrada en el estudio o deterioro clínicamente significativo de la función cardiovascular.
- 25 15. Pacientes con hepatopatía tal como cirrosis, hepatitis activa crónica o hepatitis crónica persistente, o pacientes con ALT/AST superiores a $3 \times \text{LSN}$, bilirrubina sérica $>2,0 \times \text{LSN}$.
- Si se cumple alguna de las siguientes exclusiones para la pasireotida, el paciente **no puede** usar pasireotida.
- 30 1. Pacientes diabéticos con mal control glucémico como lo demuestra una $\text{HbA1c} >8 \%$
- 35 2. Pacientes con factores de riesgo de taquicardia ventricular helicoidal, es decir, pacientes con un QTcF $>470 \text{ ms}$, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipotiroidismo no controlado, antecedentes familiares de síndrome de QT largo o medicamentos concomitantes que se sabe prolongan el intervalo QT
- 40 3. Pacientes con antecedentes de hepatopatía tal como cirrosis, hepatitis B y C crónica activa, o pacientes con ALT o AST $> 2 \times \text{LSN}$, o una bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$
- 45 4. Presencia de antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg)
- 50 5. Presencia de anticuerpos contra la hepatitis C (anti-VHC)
6. Enfermedad conocida de la vesícula biliar o de las vías biliares, pancreatitis aguda o crónica
7. Pacientes con síndrome de Cushing suprarrenal o síndrome de Cushing con ACTH ectópica

45 **Terapia en estudio y de referencia:** El estudio se iniciará con pacientes recién inscritos en el estudio que reciben 2 mg dos veces al día del COMPUESTO A si el mCLU de referencia es $\leq 3 \times \text{LSN}$ o 5 mg dos veces al día si el mCLU de referencia es $>3 \times \text{LSN}$ y aumentarán su dosis cada 2 semanas hasta la semana 10. Todos los pacientes continuarán con el COMPUESTO A dos veces al día en monoterapia desde la semana hasta la semana 22. Se administrarán potencialmente $300 \mu\text{g}$ de pasireotida dos veces al día s.c. como terapia adicional (Semana 22-26) o si es necesario antes (Semana 10-22) como terapia de rescate. A los pacientes que no reciben pasireotida en la semana 22 o antes se les puede administrar potencialmente el COMPUESTO A en una dosis de una vez al día (c.d.) en lugar de dos veces al día durante 4 semanas

55 **Evaluaciones de la eficacia / farmacodinámicas:** Las evaluaciones de la eficacia incluirán cortisol libre urinario, ACTH plasmática, cortisol, 11-desoxicortisol y renina, desoxicorticosterona plasmática y urinaria, aldosterona plasmática y urinaria, sodio y potasio séricos y urinarios, cortisol y aldosterona salivales, testosterona y estradiol, LH, FSH, IGF-1, TSH, T4 libre, HbA1c e insulina plasmática.

60 **Análisis de los datos:** La variable principal se define como la proporción de sujetos que responden al COMPUESTO A. Se considera que un paciente responde si el nivel medio de CLU a partir de la Semana 10 en muestras de orina de 24 horas es $\leq \text{ULN}$ o representa una disminución $\geq 50 \%$ con respecto al valor de referencia. Se clasifican como sujetos que no responden a los pacientes que interrumpen el tratamiento por una razón relacionada con la enfermedad o el tratamiento (p. ej., fallecimiento, evento adverso, progresión clínica de la enfermedad, etc.), o cuyos niveles medios de CLU de 24 horas en la Semana 10 son superiores al límite normal y cuya disminución del CLU es $< 50 \%$. Los pacientes que tienen una medida del CLU de 24 horas de referencia o después del período de referencia <2 no se incluirán en los análisis primarios.

ES 2 980 806 T3

La proporción de sujetos que responden y el intervalo de confianza de un 95 % asociado se estimarán utilizando la prueba binómica exacta.

5 La variable de eficacia principal se define como la proporción de sujetos que responden a la monoterapia con el COMPUESTO A en la semana 22. Un paciente que necesita terapia de rescate antes de la semana 22 también se clasificará como sujeto que no responde.

10 Los sujetos que no responden se clasificarán adicionalmente en pacientes con CLU controlado y CLU parcialmente controlado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una combinación de: (a) Compuesto A (R)-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluoro-benzonitrilo; y (b) un análogo de la somatostatina seleccionado entre octreotida, pasireotida, lanreotida y vapreotida; en donde (a) y (b) están presentes en cada caso, en forma libre, forma de complejo o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. La combinación de la reivindicación 1, en donde dicho análogo de la somatostatina es octreotida, pasireotida, o lanreotida.
3. La combinación de la reivindicación 2, en donde dicho análogo de la somatostatina es pasireotida.
- 15 4. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 para uso simultáneo, por separado o secuencial.
5. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es una combinación fija.
- 20 6. La combinación de la reivindicación 5 que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.
7. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4 que es una combinación no fija.
- 25 8. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del síndrome de Cushing, siendo preferentemente dicho síndrome de Cushing la enfermedad de Cushing.
- 30 9. El Compuesto A (R)-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-5-il)-3-fluorobenzonitrilo en combinación con un análogo de la somatostatina seleccionado entre octreotida, pasireotida, lanreotida y vapreotida, para su uso en el tratamiento del síndrome de Cushing, siendo preferentemente dicho síndrome de Cushing la enfermedad de Cushing.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en combinación con un análogo de la somatostatina de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho síndrome de Cushing es la enfermedad de Cushing.

Figura 1

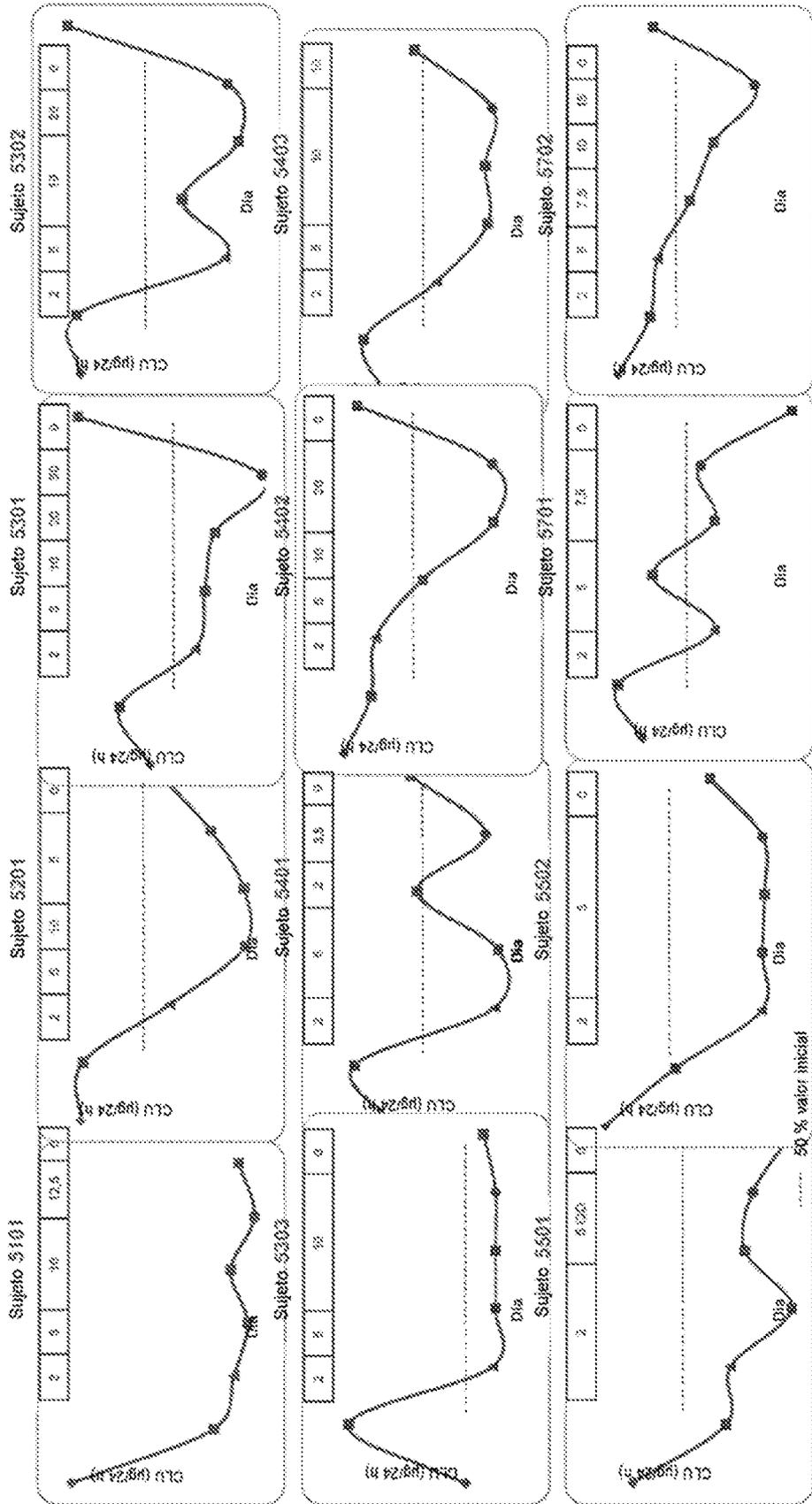


Figura 2

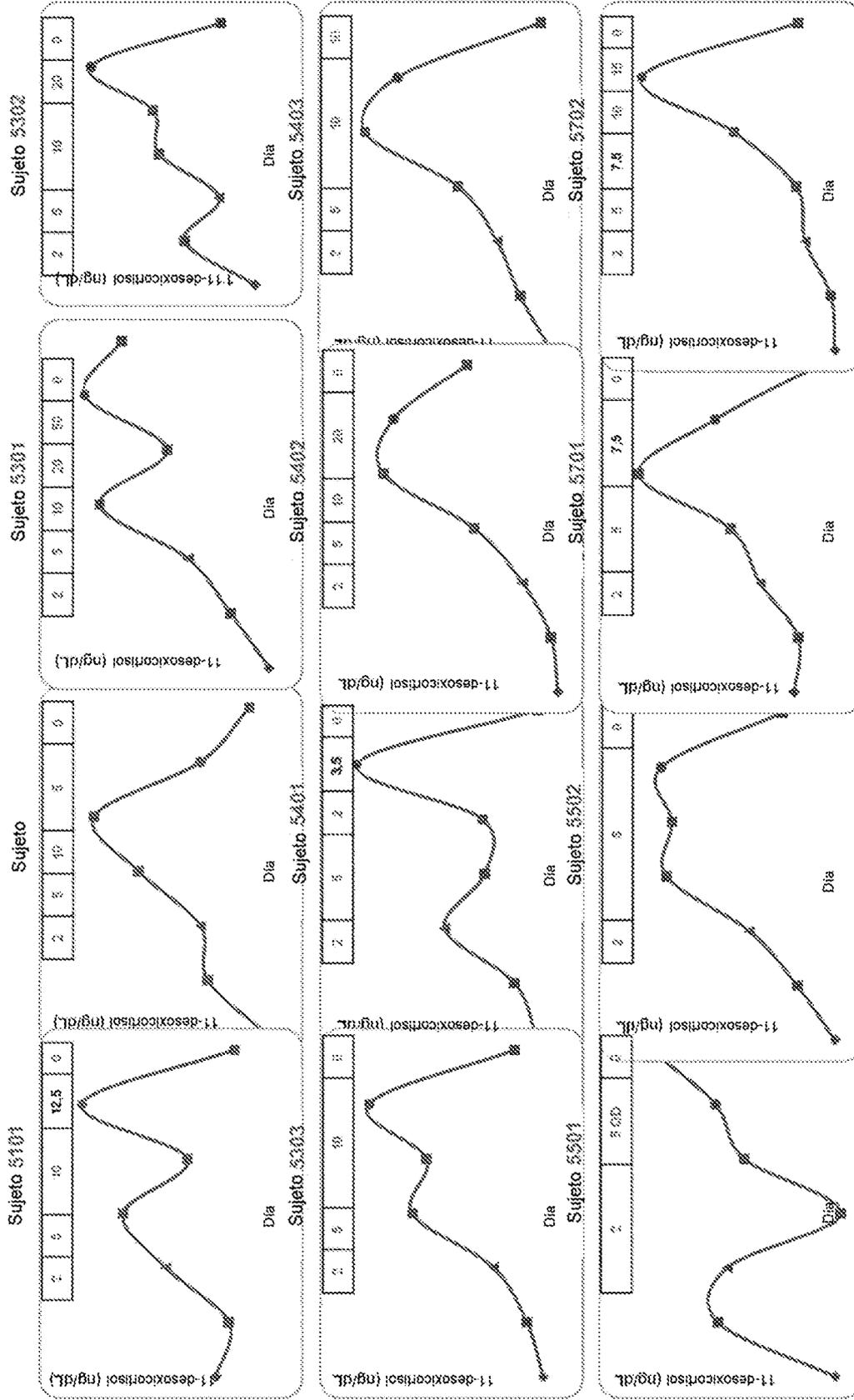


Figura 3

