COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA Y MÉTODOS DE USO DE DERIVADOS DE 4-PREGENEN-11β-17-21-TRIOL-3,20-DIONA

SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense N° de serie 61/558,775, presentada el 11 de noviembre de 2011, cuya descripción se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de 4-pregenen-11β-17-21-triol-3,20-diona y su uso como productos farmacéuticos como moduladores de los receptores de glucocorticoides (GR, por sus siglas en inglés) y/o los receptores mineralocorticoides (MR, por sus siglas en inglés). La invención se refiere específicamente al uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas para tratar afecciones oculares asociadas con los receptores de glucocorticoides (GR) y/o los receptores de mineralocorticoides (MR).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los agonistas glucocorticoides (GC) representan una clase de compuestos antiinflamatorios que son útiles para tratar múltiples afecciones oculares que incluyen presión intraocular elevada, glaucoma, uveítis, oclusiones de vena retiniana, degeneración macular, retinopatía diabética, varias formas de edema macular, inflamación post quirúrgica, condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea, y segmento anterior del globo, tal como conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, ojo seco, blefaritis, desprendimiento retiniano, disfunción de las glándulas meibomianas (MGD, por sus siglas en inglés), queratitis punteada superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosa seleccionada, lesión corneal por quemaduras químicas, de radiación o térmicas, penetración de cuerpos extraños, alergia o combinaciones de estos.

Un efecto secundario de uso limitativo y que pone en riesgo la visión de terapias tradicionales con agonistas GC (por ejemplo, acetónido de fluocinolona) es la hipertensión ocular que probablemente se genere por una resistencia aumentada de flujo de humor acuoso a través de la malla trabecular. El

mecanismo de resistencia de secreción inducida por agonista GC y la hipertensión ocular subsecuente no se comprende muy bien.

Por lo tanto, la modulación de GC a través de actividad agonista o antagonista de los receptores GC que no tienen como resultado una presión intraocular aumentada u otros efectos secundarios es necesaria en la técnica y se describe en la presente.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Se ha descubierto actualmente el uso de un grupo de derivados de 4-pregenen-11β-17-21-triol-3,20-diona como receptores potentes y selectivos de glucocorticoides (GR) /o los receptores de mineralocorticoides (MR). Como tal, los compuestos descritos en la presente son útiles para tratar una amplia variedad de trastornos asociados con la modulación de los receptores de glucocorticoides (GR) /o los receptores de mineralocorticoides (MR). El término “modulador”, tal como se usa en la presente, incluye, de modo no taxativo: agonista, antagonista, agonista inverso, antagonista inverso, agonista parcial y antagonista parcial del receptor.

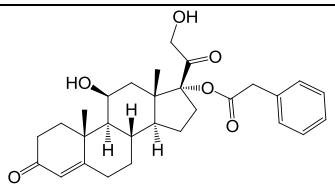
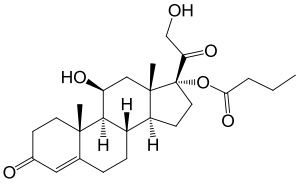
La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de 4-pregenen-11β-17-21-triol-3,20-diona útiles para tratar una o más afecciones oculares. Los métodos para tratar una o más afecciones oculares también se describen. Las afecciones oculares tratadas utilizando compuestos y/o formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, presión intraocular elevada, glaucoma, uveítis, oclusiones de vena retiniana, degeneración macular, retinopatía diabética, varias formas de edema macular, inflamación post quirúrgica, afecciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea, y segmento anterior del globo, tal como conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, ojo seco, blefaritis, desprendimiento retiniano, disfunción de las glándulas meibomianas (MGD), queratitis punteada superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosa seleccionada, lesión corneal por quemaduras químicas, de radiación o térmicas, penetración de cuerpos extraños, alergia o combinaciones de estos.

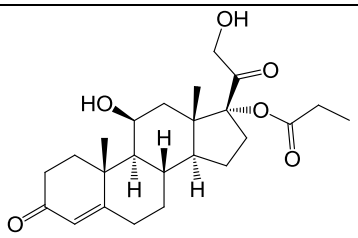
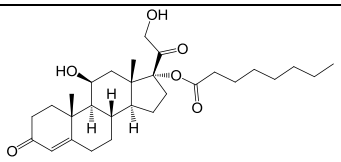
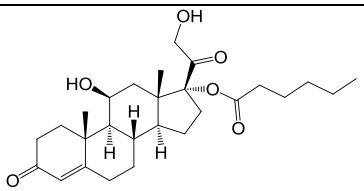
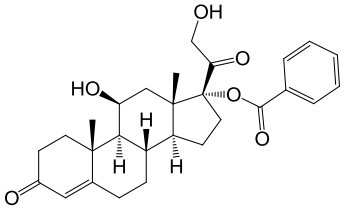
La presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno asociado con la modulación de los receptores de glucocorticoides (GR) /o los receptores de mineralocorticoides (MR), que comprende administrar una

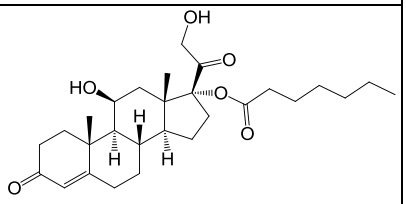
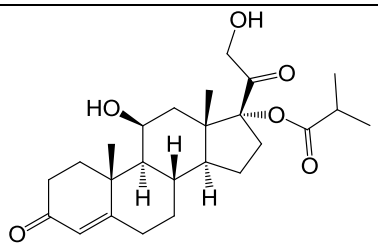
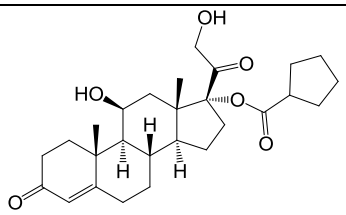
cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un derivado de 4-pregenen-11β-17-21-triol-3,20-diona. Los compuestos de acuerdo con la presente invención son por lo tanto útiles en la medicina, por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos con enfermedades y afecciones que se ven aliviadas por la modulación de los receptores de glucocorticoides o de mineralocorticoides.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica de un derivado 4-pregenen-11β-17-21-triol-3,20-diona seleccionado del grupo de compuestos de la Tabla 1:

Tabla 1

Compuesto	Nombre IUPAC	Estructura
1	Fenilacetato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo	
2	Butirato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-	

	ilo	
3	Propionate de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo	
4	Octanoato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo	
5	Hexanoato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17 -Glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo	
6	Benzoato de (8S,9S,10S,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-	

	ilo	
7	Heptanoato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo	
8	2-metilpropanoato de(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo	
9	Ciclopentanocarboxilato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glicoloil-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo	

El término "sales farmacéuticamente aceptables", se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente y presenta efectos toxicológicos no deseados mínimos o no presenta

ninguno. Las "sales farmacéuticamente aceptables" de acuerdo con la invención incluyen formas de sales básicas o ácidas terapéuticamente activas, no tóxicas, que los compuestos de Tabla 1 pueden formar.

La forma de la sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que ocurre en su forma libre como una base se puede obtener mediante el tratamiento de la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; o un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido acético, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, cítrico, metilsulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, fórmico y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahal & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta - Züúrich, 2002, 329-345).

La forma de sal de adición de base de un compuesto de la invención que ocurre en su forma ácida se puede obtener al tratar el ácido con una base apropiada tal como una base

inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, amoníaco y similares, o una base orgánica tal como, por ejemplo, L-Arginina, etanolamina, betaína, benzatina, morfolina y similares. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahal & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta - Zúrich, 2002, 329-345).

Los compuestos de la invención y sus sales pueden estar en forma de un solvato, lo cual se incluye dentro del alcance de la presente invención. Dichos solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos descritos en la presente son útiles para tratar una variedad de afecciones oculares que incluyen, de modo no taxativo, presión intraocular elevada, glaucoma, uveítis, oclusiones de vena retiniana, degeneración macular, retinopatía diabética, varias formas de edema macular, inflamación post quirúrgica, condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea, y segmento anterior del globo, tal como conjuntivitis alérgica, rosácea ocular, ojo seco, blefaritis, desprendimiento retiniano, disfunción de las glándulas meibomianas (MGD), queratitis punteada superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis,

conjuntivitis infecciosa seleccionada, lesión corneal por quemaduras químicas, de radiación o térmicas, penetración de cuerpos extraños, alergia o combinaciones de estos.

En aun otra modalidad de la invención, se proporcionan métodos para tratar trastornos asociados con la modulación de los receptores glucocorticoides (GR) y/o los receptores mineralocorticoides (MR). Tales métodos se pueden llevar a cabo, por ejemplo, mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Tabla 1 o cualquier combinación de estos o sales de estos.

En otra modalidad, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de Tabla 1 en un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos descritos en la presente se pueden administrar en dosificaciones farmacéuticamente eficaces. Dichas dosificaciones son normalmente la dosis mínima necesaria para alcanzar el efecto terapéutico deseado. Generalmente, dichas dosis estarán en el rango de alrededor de 1 mg/día a alrededor de 1000 mg/día; más preferentemente en el rango de alrededor de 10 mg/día a alrededor de 500 mg/día. En otra

modalidad de ejemplo, el compuesto o compuestos pueden estar presentes en una composición o formulación en un rango de alrededor de 0,5 mg/kg/día a alrededor de 100 mg/kg/día o alrededor de 1 mg/kg/día a alrededor de 100 mg/kg/día. Sin embargo, la cantidad real del compuesto a administrarse en cualquier caso dado será determinada por un médico tomando en cuenta las circunstancias pertinentes, tales como la edad y el peso del paciente, la condición física general del paciente, la gravedad de la afección ocular y la vía de administración. En algunas instancias, la dosificación se evalúa caso por caso.

En otra modalidad de ejemplo, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto en un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar en forma de un sólido, una solución, una emulsión, una dispersión, una micela, un liposoma y similares, donde la composición resultante contiene uno o más compuestos descritos en la presente, como un ingrediente activo, mezclado con un portador o excipiente orgánico o no orgánico adecuado para aplicaciones enterales o parenterales. Uno o más compuestos de la invención se pueden combinar, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales, para comprimidos, gránulos,

cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los portadores que se pueden usar incluyen glucosa, lactosa, goma acacia, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de papa, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos y otros portadores adecuados para usarse en la fabricación de preparaciones en forma sólida, semisólida o líquida. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. Los compuestos descritos en la presente están incluidos en las composiciones farmacéuticas en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o enfermedad.

En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente se pueden administrar de forma oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similares. Sin embargo, otras rutas pueden ser deseables o necesarias, particularmente si el paciente padece náuseas. Dichas otras rutas pueden incluir, sin excepción, vías de administración transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenosa y intrarrectal. Además, las formulaciones se pueden diseñar para que retrasen la liberación del compuesto activo en un

período de tiempo dado o para que controlen de forma cuidadosa la cantidad de fármaco liberado en un momento dado durante el transcurso de la terapia.

Las composiciones farmacéuticas en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, se administran como comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires.

Las composiciones deseadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que se seleccionan del grupo que consiste en un agente endulzante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes saborizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos que contienen compuestos descritos en la presente mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos también se pueden fabricar mediante métodos conocidos.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Los aceites estériles y fijos se emplean convencionalmente como un solvente o un medio de suspensión. A estos efectos, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluso ácido oleico), aceites vegetales de origen natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de algodón, etc., o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o similares. Pueden incorporarse soluciones amortiguadoras, conservantes, antioxidantes y similares según se requiera.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando los compuestos de la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos de polietilenglicoles, los cuales son sólidos a

temperaturas comunes pero líquidos y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad real del compuesto a administrarse en cualquier caso dado será determinada por un médico tomando en cuenta las circunstancias pertinentes, tales como la gravedad de la afección, la edad y el peso del paciente, la condición física general del paciente, la causa de la afección y la vía de administración.

En la presente se describen compuestos capaces de modular los receptores glucocorticoides (GR) y/o los receptores mineralocorticoides (MR). Los compuestos descritos pueden tener una activación de GR y/o una potencia de unión mayor en comparación con un compuesto tal como cortisol. De este modo, los compuestos pueden tratar de forma eficiente las indicaciones oculares. Los compuestos pueden además ser metabolizados por enzimas esterasas dentro del ojo para formar el cortisol agonista natural, reduciendo de este modo el riesgo de hipertensión ocular. El cortisol que permanece dentro del ojo y del cuerpo se metaboliza adicionalmente para inactivar compuestos a través de deshidroxilasas de origen natural y otras enzimas lo que vuelve seguro a este enfoque terapéutico.

En los pacientes, el cortisol (hidrocortisona) agonista GC endógeno de origen natural tiene un efecto mínimo sobre la presión intraocular cuando se aplica de forma local a través de gotas oculares en comparación con GC sintéticos tales como dexametasona, prednisolona y fluorometolona (Cantrill et ál., 1975). Algo que respalda de forma adicional la seguridad superior general del cortisol como un terapéutico es el hecho de que varias formulaciones de hidrocortisona tópica se venden actualmente sin receta directamente a los consumidores.

Sin querer limitarse a ninguna teoría en particular, se descubrió sorprendentemente que los compuestos descritos en la presente pueden tener más modulación del receptor glucocorticoide que el cortisol a causa de la modificación de la posición 17 de la molécula de cortisol.

Tal como se usa en la presente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de la composición farmacéutica que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto que lo necesita, que es buscada por un investigador, veterinario, doctor u otro médico clínico. En algunas modalidades, el sujeto que lo necesita es un

mamífero. En algunas modalidades, el mamífero es un ser humano.

Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (2) agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz, almidón de papa o ácido algínico; (3) agentes aglutinantes, tales como goma tragacanto, almidón de maíz, gelatina o acacia y (4) agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionan así una acción sostenida durante un período de tiempo más prolongado. Por ejemplo, se puede usar un material de acción retardada, tal como monoestearato de glicerlio o diestearato de glicerilo.

En algunos casos, las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura donde los compuestos se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda

donde los compuestos se mezclan con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Los compuestos descritos en la presente también se pueden administrar como una formulación o composición oftalmológicamente aceptable. Un líquido que es oftalmológicamente aceptable se formula de modo que se pueda administrar de forma tópica al ojo. La comodidad se debería maximizar lo más posible, si bien a veces las consideraciones de la formulación (por ejemplo, estabilidad) pueden requerir una comodidad que no llega a ser óptima. En el caso de que no se pueda maximizar la comodidad, el líquido debería formularse de modo que el líquido sea tolerable para el paciente para su uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido oftalmológicamente aceptable debería o ser embalado para un uso único, o contener un conservante para prevenir la contaminación por usos múltiples.

Para la aplicación oftalmológica, las soluciones o medicamentos se preparan usualmente utilizando una solución salina fisiológica como un vehículo principal. Las soluciones oftalmológicas preferentemente deberían mantenerse a un pH confortable con un sistema amortiguador apropiado. Las

formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizadores y tensioactivos convencionales y farmacéuticamente aceptables.

Los conservantes que se pueden usar en las composiciones oftálmicas descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Asimismo, se pueden usar varios vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas descritas en la presente. Estos vehículos incluyen, de modo no taxativo, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

Se pueden agregar reguladores de tonicidad según sea conveniente o necesario. Estos incluyen, de modo no taxativo, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro regulador de tonicidad adecuado oftálmicamente aceptable.

Se pueden usar varios amortiguadores y medios para ajustar el pH, siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Por consiguiente, los amortiguadores incluyen

amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de citrato y amortiguadores de borato. Se pueden usar ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones, según sea necesario.

En una modalidad de ejemplo, una composición oftálmica como se describe en la presente puede tener ingredientes usados en las cantidades siguientes indicadas en la **Tabla 2**.

Tabla 2

Ingrediente	**Cantidad (% p/v)**
ingrediente activo	alrededor de 0,001-5
conservante	0-0,10
vehículo	0-40
regulador de la tonicidad	1-10
amortiguador	0,01-10
regulador del pH	c.s. pH 4,5-7,5
antioxidante	según sea necesario
tensioactivo detallado	según sea necesario
agua purificada	según sea necesario para llegar al 100 %

En otras modalidades, el líquido oftálmicamente aceptable se puede formular para inyección intraocular. Los compuestos

descritos en la presente se pueden formular como un líquido, pasta en gel, crema, aceite. Además, los compuestos se pueden formular en implantes intraoculares de liberación sostenida o controlada que comprenden polímeros biodegradables tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, combinaciones de estos y similares.

Algunas composiciones de ejemplo pueden incluir una combinación de dos o más compuestos tal como se describen en la presente. Se pueden formular diferentes relaciones de compuestos en función de una afección ocular o conjunto de afecciones particular que se está tratando.

Debido a que los sujetos individuales pueden presentar una amplia variedad en la gravedad de los síntomas y cada composición tiene sus características terapéuticas únicas, el modo exacto de administración y dosificación empleado para cada sujeto se deja a criterio del médico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se debe entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente ejemplos y explicaciones y no restringen la invención reivindicada. Tal como se usa en la presente, el uso del singular incluye el plural a menos que se establezca específicamente lo contrario.

Los siguientes ejemplos son a modo ilustrativo solamente y no se pretende, ni se deberían interpretar como que limitar la invención de forma alguna. Los expertos en la técnica comprenderán que las variaciones y modificaciones de los siguientes ejemplos se pueden realizar sin exceder el espíritu o alcance de la invención.

Como será evidente para los expertos en la técnica, se pueden obtener formas isoméricas individuales mediante la separación de mezclas de los mismos en forma convencional. Por ejemplo, en el caso de isómeros diastereoisoméricos, se puede emplear separación cromatográfica.

Ejemplo 1

Potencias de Transactivación de Receptor de Glucocorticoides para derivados de 17-éster y Cortisol

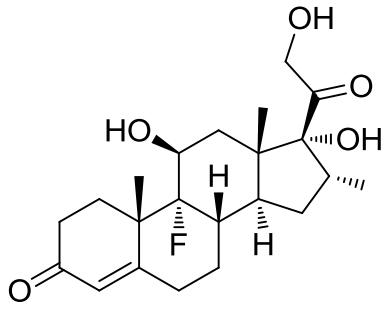
La potencia de activación del receptor de glucocorticoides (GR) se evaluó usando una línea celular HeLa que contiene el indicador MMTV-bla (MMTV-*bla* HeLa CELLSENSOR®, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). Esta línea celular se transfectó de forma estable con una construcción de expresión que contiene ADNc de β-lactamasa con el control del elemento de respuesta de MMTV identificado previamente como un elemento de respuesta del receptor de glucocorticoides.

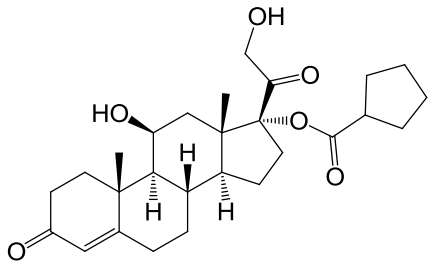
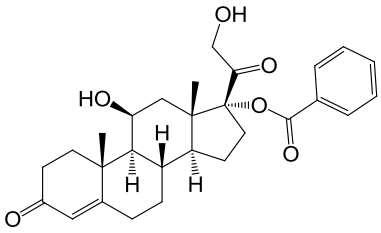
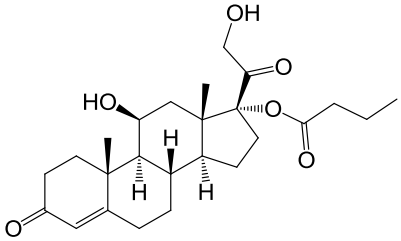
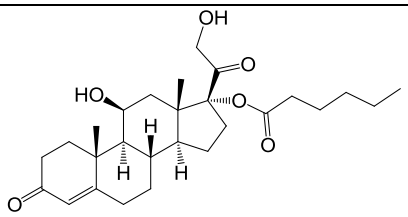
Los resultados de un experimento realizado en duplicado para 9 compuestos y el compuesto de control, dexametasona, se resumen en la Tabla 3. Todos los ensayos se realizaron como respuestas a la dosis de 10 puntos usando una serie de dilución semilogarítmica comenzando con una concentración de compuesto máxima de 100 nM. Los compuestos se incubaron durante 5 horas. La activación de GR endógeno conduce a la expresión de la β-lactamasa indicadora que se detecta por la conversión de un sustrato FRET en un formato de ensayo proporcional. Este ensayo funcional permite la medición del

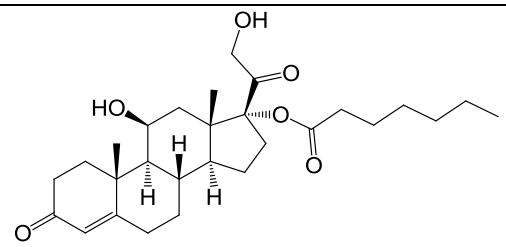
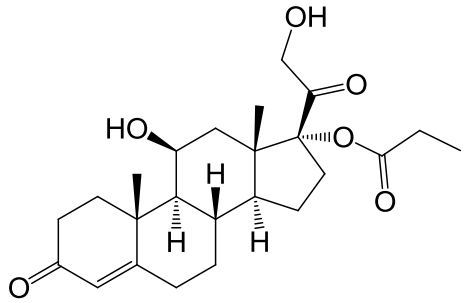
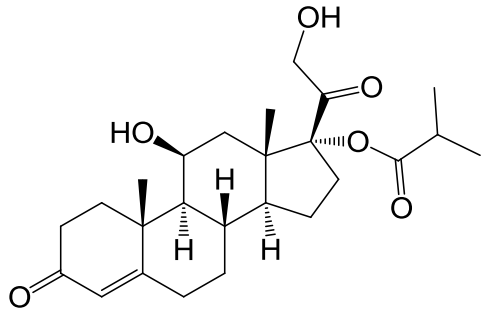
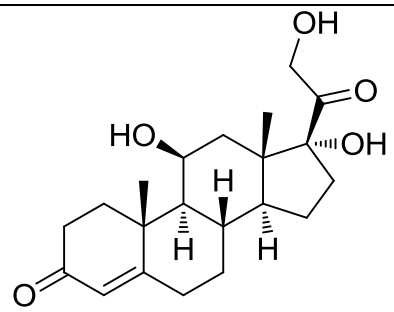
agonismo del receptor mediante compuestos y se puede usar para determinar la potencia y selectividad del compuesto. La reproducibilidad del ensayo se determinó mediante el cálculo de los valores Z' para no tratado versus estimulación máxima El valor Z' fue mayor que 0,6, lo que indica buena reproducibilidad del formato de ensayo.

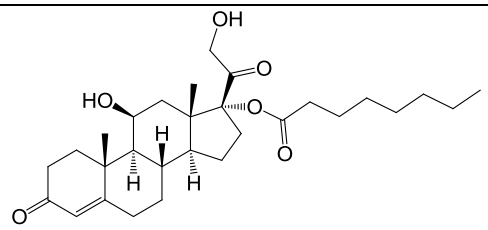
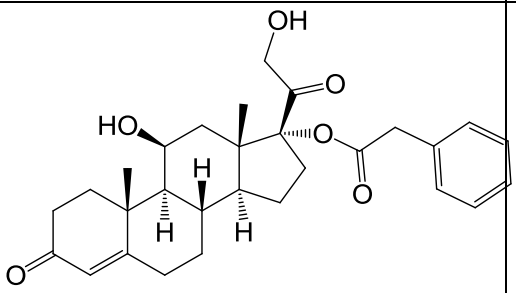
Varios compuestos mostraron estimulación dependiente de la dosis de la vía de señalización de GR (Tabla 3). Los compuestos de la Tabla 1 mostraron potencia alrededor de 30 veces mayor en comparación con la molécula original cortisol.

Tabla 3: *Potencia del receptor de glucocorticoides.* Se muestran los valores de EC_{50} (nM) y Z' para el compuesto de control, dexametasona, y compuestos sometidos a prueba en modo agonista.

Compuesto	**EC50 (nM) GR**	**% de activación a 100 nM**	**Z'**
Dexametasona 	1,05	Compuesto de control	0,87

	1,35	88	0,87
	1,41	85	0,87
	1,97	86	0,87
	3,25	65	0,87

	6,04	47	0,87
	6,31	85	0,87
	7,07	84	0,87
 cortisol	41,6	43	0,87

	>100	15	0,87
	>100	5	0,87

Ejemplo 2

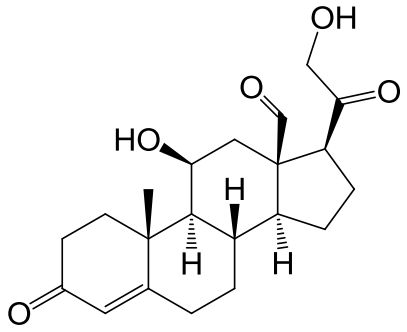
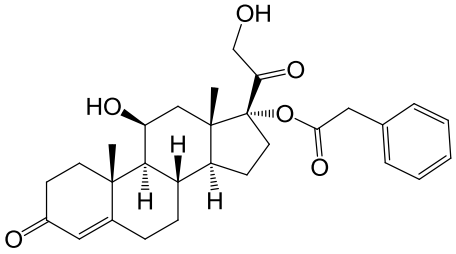
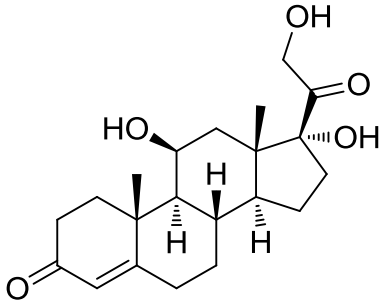
Potencias de Transactivación de Receptor de Mineralocorticoides para derivados de 17-éster y cortisol

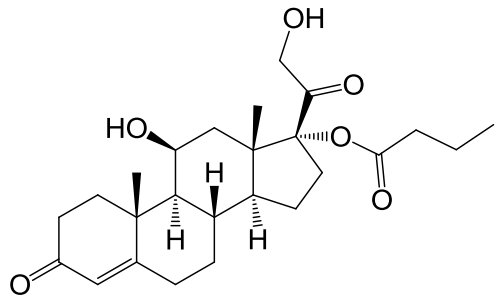
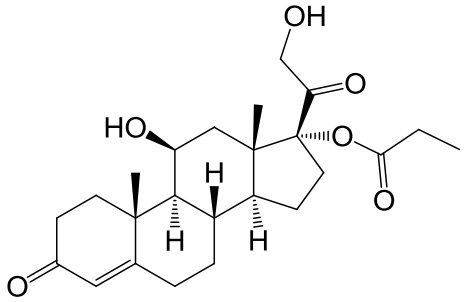
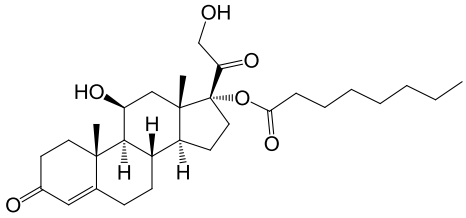
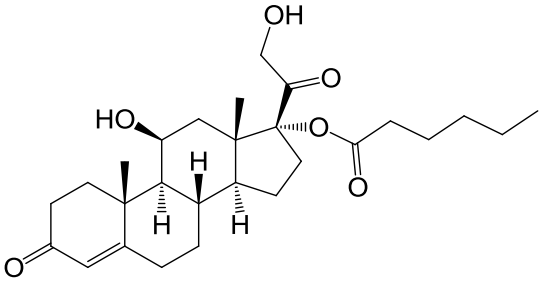
La potencia de activación del receptor de mineralocorticoides (MR) se evaluó usando una línea celular HEK 293T que contiene el indicador UAS-bla (UAS-*bla* HEK 293T CELLSENSOR®). Esta línea celular se cotransfectó de forma estable con una construcción de expresión que contiene ADNc de β-lactamasa con el control de la secuencia de activación anterior (UAS, por sus siglas en inglés) de GAL4 y otra construcción de expresión que codifica la proteína de fusión GAL4(DBD)-

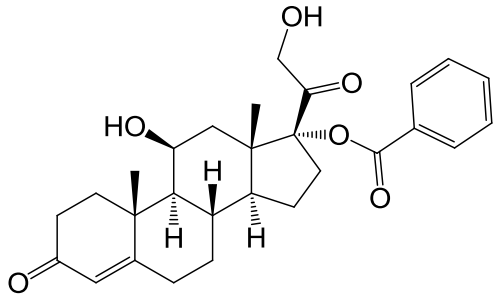
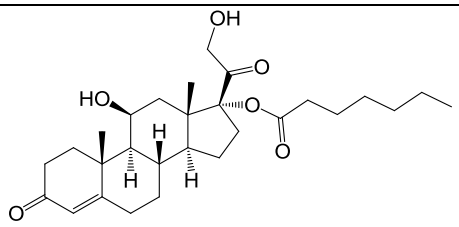
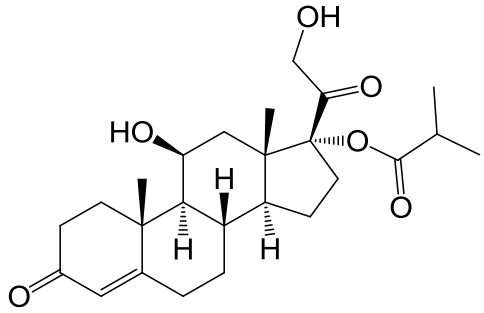
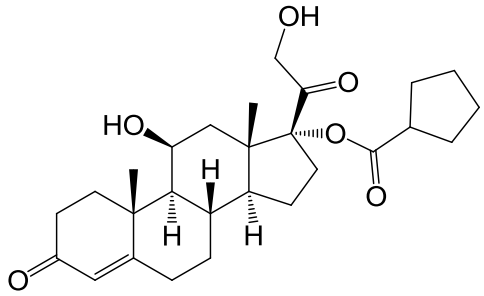
MR(LBD). Los resultados para un experimento realizado en duplicado para 9 compuestos novedosos y el compuesto de control, aldosterona, en modo agonista se resumen en la **Tabla 4**. Todos los ensayos se realizaron como respuestas a la dosis de 10 puntos usando una serie de dilución semilogarítmica comenzando con una concentración de compuesto máxima de 100 nM. Los compuestos se incubaron durante 16 horas. La activación de la proteína de fusión GAL4(DBD)-MR(LBD) conduce a la expresión de la β-lactamasa indicadora que se detecta por la conversión de un sustrato FRET en un formato de ensayo proporcional. Este ensayo funcional permite la medición del agonismo del receptor mediante compuestos y se puede usar para determinar la potencia y selectividad del compuesto. La reproducibilidad del ensayo se determinó mediante el cálculo de los valores Z' para no tratado versus estimulación máxima. El valor Z' fue mayor que 0,6, lo que indica buena reproducibilidad del formato de ensayo. Varios compuestos mostraron estimulación dependiente de la dosis de la vía de señalización de MR (Tabla 4).

Tabla 4. *Potencia del receptor de mineralorticoides.* Se muestran los valores de EC_{50} (nM) y Z' para el compuesto de control, aldosterona, y todos los 10 compuestos sometidos a prueba en modo agonista.

Tabla 4

Compuesto	**EC50 (nM) GR**	**% de activación a 100 nM**	**Z'**
Aldosterona 	0,47	Compuesto de control	0,77
	2,85	81	0,77
 cortisol	2,90	75	0,77

	2,94	77	0,77
	3,17	76	0,77
	5,27	72	0,77
	5,68	64	0,77

	7,46	62	0,77
	9,29	56	0,77
	15,6	62	0,77
	>100	27	0,77

Ejemplo 3

Tratamiento de presión intraocular elevada

Un hombre de 58 años visita a su oftalmólogo para un chequeo de rutina. El médico descubre que el paciente exhibe una presión intraocular elevada y está en riesgo de presentar complicaciones futuras. Se le instruye al paciente que se aplique una formulación líquida tópica que contiene uno de los compuestos de la Tabla 1 una vez al día en cada ojo.

El paciente vuelve para una visita de control tres meses más tarde. Tras medir la presión intraocular, se observa que el paciente ahora exhibe una presión intraocular reducida.

Ejemplo 4

Tratamiento de irritación ocular

Un hombre de 38 años visita a su oftalmólogo quejándose de una irritación en el ojo derecho. El médico descubre que el ojo derecho del paciente está inflamado y rojo. Se le instruye al paciente que se aplique una formulación líquida tópica que contiene uno de los compuestos de la Tabla 1 dos veces al día en el ojo derecho.

El paciente vuelve para una visita de control una semana más tarde. Tras inspeccionar el ojo derecho, se observa que el ojo del paciente ya no está rojo y el paciente indica que la irritación ha desaparecido.

Salvo que se indique lo contrario, se debe comprender que todas las cifras que expresan cantidades de ingredientes, propiedades como peso molecular, condiciones de reacción y otras utilizadas en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones se encuentran modificadas en todos los casos por el término “alrededor de”.

Por lo tanto, salvo que se indique lo contrario, los parámetros numéricos que se indican en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busque obtener con la presente invención. En última instancia y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debería interpretar al menos en vista de la cantidad de dígitos significativos indicados y aplicando técnicas de redondeo normales.

Sin perjuicio de que los intervalos y los parámetros numéricos que indican el amplio alcance de la invención sean aproximaciones, los valores numéricos que se indican en los

ejemplos específicos se indican de la forma más precisa posible. No obstante, todo valor numérico contiene inherentemente algunos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar que se encuentra en sus mediciones de análisis respectivas.

Los términos “un”, “una”, “el” y referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se deben interpretar como abarcativos del singular y el plural, salvo que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. La mención de intervalos de valores en la presente pretende meramente servir como un método taquigráfico para referirse de forma individual a cada valor separado que se encuentra en el intervalo. Salvo que se indique lo contrario en la presente, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara de forma individual en la presente. Todos los métodos descritos en la presente se pueden realizar en cualquier orden adecuado, salvo que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cualquiera de los ejemplos o las expresiones de ejemplo (por ejemplo, "como") en la presente pretende meramente iluminar mejor la invención

y no presenta una limitación al alcance de la invención reivindicada. No se debe interpretar ninguna expresión de la memoria descriptiva como una indicación de algún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

Las agrupaciones de elementos o modalidades alternativos de la invención descritos en la presente no se deben interpretar como limitaciones. Se puede hacer referencia a y reivindicar cada miembro del grupo de forma individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentran en la presente. Se anticipa que uno o más miembros de un grupo se puede incluir o eliminar de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando ocurra una de tales inclusiones o eliminaciones, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo según se modificó y, por consiguiente, cumple con la descripción escrita de todos los grupos Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

Algunas modalidades de la presente invención se describen en la presente, incluyendo la mejor forma conocida por los inventores para realizar la invención. Por supuesto, variaciones de estas modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la

descripción que antecede. Los inventores esperan que los expertos utilicen tales variaciones según sea apropiado y pretenden que la invención se practique de una forma diferente a la que se describe específicamente en la presente. Por lo tanto, la presente invención incluye todas las modificaciones y los equivalentes de la materia mencionados en las reivindicaciones adjuntas a la presente según lo permita la ley. Adicionalmente, toda combinación de los elementos antedichos en todas las variaciones posibles de estos se encuentra incluida en la invención, salvo que se indique lo contrario en la presente o que lo contradiga claramente el contexto.

Por último, se debe comprender que las modalidades de la invención descritas en la presente ilustran los principios de la presente invención. Otras modificaciones que se pueden utilizar se encuentran dentro del alance de la invención. Por consiguiente, a modo de ejemplo, pero de forma no taxativa, se pueden utilizar configuraciones alternativas de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas que obran en la presente. Por lo tanto, la presente invención no se limita a las mismas precisamente como se muestra y describe.