



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 983**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4545** (2006.01) **A61K 31/19** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/551** (2006.01) **A61K 31/554** (2006.01)  
**A61P 25/08** (2006.01) **A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07766499 .3**

96 Fecha de presentación : **23.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2089032**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **Composición farmacéutica que presenta una actividad antipsicótica, antidepresiva o antiepiléptica con un efecto secundario reducido.**

30 Prioridad: **02.11.2006 US 856177 P**  
**19.03.2007 US 687954**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.05.2011**

73 Titular/es:  
**N-GENE RESEARCH LABORATORIES Inc.**  
**10th Floor, 575 Madison Avenue**  
**New York, New York 10022, US**

72 Inventor/es: **Literáti Nagy, Péter;**  
**Roth, Jesse;**  
**Szilvassy, Zoltán;**  
**Tory, Kálmán;**  
**Brownstein, Mike;**  
**Takacs, Kálmán;**  
**Vigh, László;**  
**Mandi, József;**  
**Sümegei, Balázs;**  
**Bernath, Sándor;**  
**Kolonics, Attila;**  
**Balogh, Gábor y**  
**Egri, János**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

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

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La invención se refiere a una composición farmacéutica que presenta una actividad antipsicótica, antidepresiva o antiepiléptica con un efecto secundario reducido y a la utilización de la amidoxima de ácido O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínico o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de una composición farmacéutica adecuada para evitar o reducir el efecto secundario que conduce al sobrepeso o a la obesidad durante la medicación con un fármaco antipsicótico, antidepresivo o antiepiléptico conocido.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

Los antipsicóticos se utilizan para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, particularmente la esquizofrenia, mientras que los antidepresivos se administran para aliviar los síntomas de la depresión. Los fármacos antiepilépticos evitan o reducen la gravedad y la frecuencia de las crisis agudas en varios tipos de epilepsia. Muchos pacientes tratados con antipsicóticos, por ejemplo, olanzapina o clozapina, tienen una sensación de bulimia debido a una insuficiencia de la regulación del gasto energético del cuerpo, provocando así el tratamiento frecuentemente un aumento de peso. El sobrepeso e incluso la obesidad pueden presentarse durante los 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento tal como evidencian los estudios con pacientes tratados (Blin O.: A comparative review of new antipsychotics. Can. J. Psychiatry, 44, 235-44 (199)). De forma similar, la medicación con muchos antidepresivos, por ejemplo, amitriptilina, imipramina, etc. o los antiepilépticos (anticonvulsivos), por ejemplo, ácido valproico, valproato sódico, etc., produce el incremento de peso que puede conducir a la obesidad [Ruetsch O. et. al., L'Encéphale, 31, 507-16 (2005)]. En el caso de los adultos, el sobrepeso se caracteriza por un índice de masa corporal de 25-30 kg/m<sup>2</sup>, mientras que un índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup> indica obesidad.

El sobrepeso y la obesidad están asociados con la hipertensión y los cambios metabólicos anormales como la resistencia a la insulina y la dislipidemia que son factores de riesgo para la diabetes. La obesidad (particularmente adiposidad abdominal), la resistencia a la insulina y la dislipidemia son características importantes de "prediabetes" (síndrome metabólico) que conduce a la diabetes mellitus de tipo 2. La diabetes está asociada a complicaciones graves como la retinopatía, nefropatía y neuropatía. Además, la diabetes está asociada a un incremento de la mortalidad debido a un mayor riesgo para las enfermedades cardiovasculares.

Debido a la amplia y creciente administración de fármacos antipsicóticos, antidepresivos y antiepilépticos a pacientes en los EEUU y en todos los países desarrollados, los efectos secundarios mencionados anteriormente son considerados como un problema creciente que está relacionado con el aumento de las tasas de mortalidad y morbilidad. Además, los pacientes que necesitan un tratamiento con un fármaco antipsicótico, antidepresivo o antiepiléptico pueden decidir finalizar el tratamiento debido al incremento de peso inducido por los fármacos.

El objetivo de la invención consiste por lo tanto en proporcionar una composición farmacéutica que presenta una actividad antipsicótica, antidepresiva o antiepiléptica con efectos secundarios reducidos en lo que se refiere al incremento de peso que conduce al sobrepeso u obesidad.

La amidoxima de ácido O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínico (abreviado como BGP-15) se patentó en 1976 como un nuevo compuesto útil para el tratamiento de la angiopatía diabética, una complicación de la diabetes que daña los vasos sanguíneos. La patente básica es, entre otras, la patente US nº 4.187.220.

La patente US nº 6.306.878 se refiere a un procedimiento para la protección del genoma mitocondrial y/o la mitocondria del daño que conduce a miopatías y a enfermedades neurodegenerativas y que comprende la administración de una dosis eficaz no tóxica de un derivado del ácido amidoxímico que incluye la BGP-15 a un paciente susceptible de sufrir este daño. Una miopatía preferida es la cardiomiopatía. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica.

La patente US nº 6.458.371 se refiere a una composición que comprende de 0,1 a 30% de un derivado del ácido hidroxímico que incluye la BGP-15 como el principio activo y un vehículo en forma de crema, loción, espuma o pulverización. La composición es adecuada para reducir la incidencia del daño producido a luz solar debido a la radiación UV-B.

La patente US nº 6.884.424 se refiere a un procedimiento para evitar la queratosis actínica aplicando un derivado del ácido hidroxímico que incluye la BGP-15 sobre la superficie de la piel afectada.

La patente US nº 6.451.851 se refiere a un procedimiento para el tratamiento de pacientes afectados de una infección vírica que comprende la administración al paciente de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente antivírico activo conocido junto con un derivado del ácido hidroxímico que incluye la BGP-15

La patente US nº 6.440.998 se refiere a una composición farmacéutica que presenta una actividad antitumoral con efectos secundarios reducidos que comprende cisplatino o carboplatino y un derivado del ácido hidroxímico que incluye la BGP-15. La patente US nº 6.656.955 se refiere a una composición farmacéutica que presenta una actividad antitumoral con efectos secundarios reducidos que comprende paclitaxel o docetaxel y un derivado del ácido hidroxímico

que incluye la BGP-15. La patente US nº 6.720.337 se refiere a una composición farmacéutica que presenta una actividad antitumoral con efectos secundarios reducidos que comprende oxaliptalino y un derivado del ácido hidroxímico que incluye la BGP-15. La patente US nº 6.838.469 se refiere a una composición farmacéutica que presenta una actividad antitumoral con efectos secundarios reducidos que comprende derivados de la pirimidina y la BGP-15.

5 La solicitud de patente PCT publicada con nº WO 00107580 da a conocer datos experimentales sobre el efecto antidiabético de la BGP-15 en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1. Se debe destacar que la diabetes mellitus de tipo 1 es una enfermedad autoinmune que aparece a una edad temprana, mientras que la diabetes mellitus de tipo 2 es una enfermedad metabólica que aparece a una edad más adulta.

10 La solicitud PCT publicada con nº WO 03/007951 se refiere a una combinación farmacéutica de derivados del ácido hidroxímico que incluye la BGP-15 y un agente activo antidiabético o antihiperlipémico para evitar o tratar un estado prediabético, el síndrome metabólico X o la diabetes mellitus así como trastornos que están asociados con los estados mencionados anteriormente, principalmente trastornos metabólicos endogénicos, resistencia a la insulina, dislipidemia, alopecia, efluvio difuso y/o trastornos endocrinos femeninos basados en un predominio androgénico. En la descripción, los datos de laboratorio indican que la BGP-15 mejora, sinérgicamente, el efecto de agentes antidiabéticos conocidos como metformina y troglitazona, respectivamente. Los datos de laboratorio también demuestran que la BGP-15 mejora la sensibilidad a la insulina (reduciendo por lo tanto la resistencia a la insulina) tanto en animales normales los que padecen hipercolesterolemia en relación con el grupo de control.

20 La solicitud PCT publicada con nº WO 2005/122678 se refiere a la utilización de la BGP-15 en una composición farmacéutica que presenta un efecto procinético (es decir, induce actividad en el estómago y los intestinos). El efecto procinético incluye la posibilidad de tratamiento para el reflujo esofágico, la gastroparesis e influye sobre el flujo biliar de la vesícula biliar, etc.

La solicitud PCT publicada con nº WO 2005/123049 se refiere a la utilización de la BGP-15 para la génesis mitocondrial, es decir, para aumentar el número de mitocondrias en las células provoca un efecto a largo plazo.

25 La solicitud PCT publicada con nº WO 2006/079910 se refiere a la utilización de la BGP-15 para el tratamiento de lesiones en la cavidad oral, especialmente en la enfermedad periodontal.

### **SUMARIO DE LA INVENCION**

Se ha descubierto que la amidoxima de ácido O-(3-piperidino-2-hidroxi-propil)-nicotínico o su sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se puede utilizar para evitar o reducir el aumento de peso o la obesidad en un paciente tratado con un fármaco antipsicótico o un fármaco antidepresivo o un fármaco antiepiléptico.

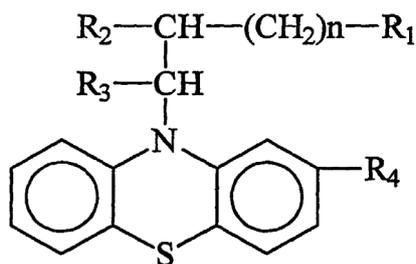
30 La invención proporciona por lo tanto la utilización de la amidoxima de ácido O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínico o su sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable para la preparación de una composición farmacéutica adecuada para evitar o reducir el efecto secundario que conduce a un aumento de peso o a la obesidad durante la medicación con un fármaco antipsicótico, antidepresivo o antiepiléptico.

35 La invención proporciona además una composición farmacéutica que presenta una actividad antipsicótica, antidepresiva o antiepiléptica con un efecto secundario reducido que comprende un fármaco antipsicótico, antidepresivo o antiepiléptico conocido y la amidoxima de ácido O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínico o su sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable mezclada con un o más vehículos convencionales.

### **DESCRIPCION DE LAS FORMAS DE REALIZACION PREFERIDAS**

40 Un "antipsicótico" o "agente antipsicótico" se refiere a un fármaco que se utiliza para el tratamiento de los trastornos mentales graves (psicosis) que incluyen la esquizofrenia y la obsesión compulsiva. Algunos agentes antipsicóticos se administran en pequeñas dosis para aliviar la ansiedad.

Un grupo preferido de antipsicóticos incluye los derivados de la fenotiazina de la fórmula IA



I A

y sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables, en la que

R<sub>1</sub> representa un grupo di(C<sub>1-4</sub> alquil)amino, 1-(C<sub>1-4</sub> alquil)piperidilo, 4-(C<sub>1-4</sub> alquil)piperacinilo ó 4-[2-hidroxi(C<sub>1-4</sub> alquil)]-1-piperacinilo

5 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo carboxi, C<sub>1-4</sub> alcoxi, C<sub>1-4</sub> alcanoil, trifluorometilo, metilmercapto o metilsulfinilo, y

n presenta un valor de 0 ó 1.

De forma adecuada, en la fórmula IA

10 R<sub>1</sub> representa un grupo dimetilamino, 1-metilpiperidilo, 4-metilpiperacinilo ó 4-(2-hidroxi)etil)-1-piperacinilo,

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o cloro, un grupo carboxilo, metoxi, acetilo, trifluorometilo, metilmercapto o metilsulfinilo, y

n presenta un valor de 0 ó 1.

15 Los derivados de la fenotiacina especialmente preferidos son los siguientes:

clorpromacina, es decir, 2-cloro-N, N-dimetil-10H-fenotiacina-10-propanamina,

promacina, es decir, N,N-dimetil-10H-fenotiacina-10-propanamina,

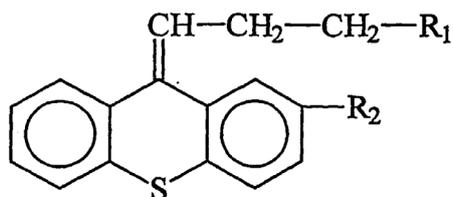
mesoridacina, es decir, 10-[2-(1-metil-2-piperidinil)etil]-2-metil-sulfinil)-10H-fenotiacina,

flufenacina, es decir, 4-[3-[2-(trifluorometil)-10H-fenotiacina-10-il]propil]-1-piperacinetanol, y

20 trifluoroperacina, es decir, 10-[3-(4-metil-1-piperacinil)propil]-2-(trifluorometil)-10H-fenotiacina,

así como sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

Otro grupo preferido de antipsicóticos incluye los derivados de tioxanteno de la fórmula IB



I B

y sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables, en la que

R<sub>1</sub> representa un grupo di(C<sub>1-4</sub> alquil)amino, 4-(C<sub>1-4</sub> alquil)-1-piperacínilo, 4-[2-hidroxi(C<sub>1-4</sub> alquil)]-1-piperacínilo, 4-[2-(C<sub>1-4</sub> alcaniloxi)-(C<sub>1-4</sub> alquil)]-1-piperacínilo o 4-(2-decanoioxi)etil)-1-piperacínilo,

R<sub>2</sub> representa un átomo de halógeno, trifluorometilo o un grupo N,N-dimetil-sulfonilamido.

De forma adecuada, en la fórmula IB

5

R<sub>1</sub> representa un grupo dimetilamino, 4-metil-1-piperacínilo, 4-(2-hidroxietilo)-1-piperacínilo, 4-(2-acetoxietilo)-1-piperacínilo ó 4-(2-decanoioxi)etil)-1-piperacínilo,

R<sub>2</sub> representa un átomo de cloro, trifluorometilo o un grupo N,N-dimetilsulfonilamido.

Los derivados del tioxanteno especialmente preferidos son los siguientes:

clorprotixeno, es decir, 3-(2-cloro-9H-tioxanteno-9-ilideno)-N,N-dimetilo-1-porpanamina,

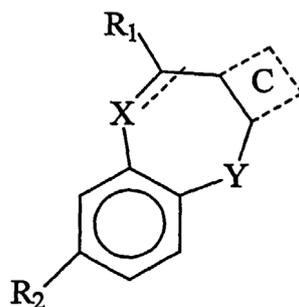
10

cloptixol, es decir, 4-[3-(2-cloro-9H-tioxanteno-9-ilideno)-propil]-1-piperacina-etanol,

tiotixeno, es decir, N,N-dimetil-9-[3-(4-metil-1-piperacínil)-propilideno]-tioxanteno-2-sulfonamida, y flupentixol, es decir, 4-[3-(2-(trifluorometil)-9H-tioxanteno-9-ilideno)propil]-1-piperacín-etanol,

así como sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

Otro grupo preferido de antipsicóticos incluye un compuesto de la fórmula IC



IC

15

en la que

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo de la fórmula -C= o -CH-,

Y representa un grupo de la fórmula -NH-, un átomo de oxígeno o nitrógeno,

20

R<sub>1</sub> representa un grupo 4-(2-hidroxietoxietil)-1-piperacínilo, 4-(C<sub>1-4</sub> alquil)-1-piperacínilo ó 4-(3-hidroxipropil)-1-piperacínilo

R<sub>2</sub> un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno,

el anillo C representa un anillo benceno opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo N,N-dimetilsulfonamido o el anillo c representa un grupo heterocíclico que forma una porción de benzodiazepina de la estructura tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina, en la que el anillo tieno de 5 miembros está opcionalmente sustituido en la posición 2 por un grupo metilo,

25

la línea de puntos entre X y el átomo de carbono adyacente no tiene ningún sentido en el caso de un anillo saturado, de otro modo la línea de puntos representa un enlace de valencia,

y, si es químicamente posible, sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

De forma adecuada, en la fórmula IC

30

R<sub>1</sub> representa un grupo 4-(2-hidroxietoxietil)-1-piperacínilo, 4-(metil)-1-piperacínilo ó 4-(3-hidroxipropil)-1-piperacínilo

R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro,

X,Y, el anillo C y la línea de puntos son como se ha definido anteriormente.

Los derivados de la fórmula IC especialmente preferidos son los siguientes:

clozapina, es decir, 8-cloro-11- (4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo- [b,e] [1,4] diazepina,

5 olanzapina, es decir, 2-metil-4- (4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno- [2,3-b] [1,5]- benzodiazepina,

quetiapina, es decir, 2-[2-(4-dibenzo [b,f] [1,4] tiacepina-11-il-1-piperazinil)etoxi]- etanol,

zotepina, es decir, 2-[(8-clorodibenzo [b, f] tiepin-10- il) oxi]-N,N- dimetiletanamina,

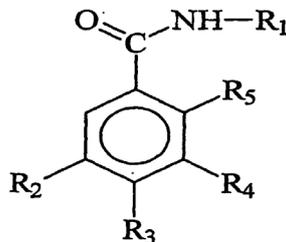
isoclozapina, es decir, cloro-11- (4-metil-1-piperazinil) -5H- dibenzo [b,e] [1,4]-diazepina,

clotiapina, es decir, 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil) dibenzo- [b,f] [1,4] tiacepina,

10 axitepina, es decir, 10- [4- (3-hidroxipropil)piperazino] 10,11- dihidrodibenzo [b,f]- tiepina,

y, si es químicamente posible, sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptable.

Otro grupo también preferido de antipsicóticos incluye los derivados de benzamida de la fórmula ID



### ID

y sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables, en la que

15 R<sub>1</sub> representa un grupo N-[1-(C<sub>1-4</sub> alquil) -2- pirrolidinil], 2-[di (C<sub>1-4</sub> alquil)-amino]- (C<sub>1-4</sub> alquil)- ó 1-benzil-3-pirrolidinil.

R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo aminosulfonilo o (C<sub>1-4</sub> alquil) sulfonilo,

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo amino o (C<sub>1-4</sub> alquil)amino,

R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo metoxi,

20 R<sub>5</sub> representa un grupo C<sub>1-4</sub> alcoxi o un grupo aliloxi.

De forma adecuada, en la fórmula ID

R<sub>1</sub> representa un grupo N- (1-etil-2-pirrolidinil) metil, 2-(dietilamino)etil o 1-benzil-3-pirrolidinil,

R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o cloro, un grupo aminosulfonilo o etilsulfonilo,

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, un grupo amino o metilamino,

25 R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o bromo o un grupo metoxi,

R<sub>5</sub> representa un grupo metoxi o un grupo aliloxi.

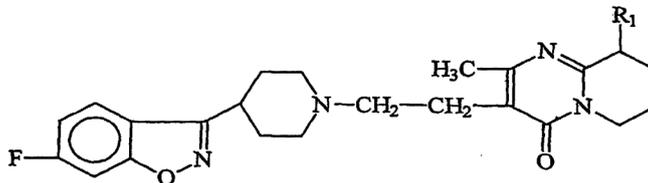
Los derivados de la fórmula ID especialmente preferidos son los siguientes:

Sulpirida, es decir, 5-(aminosulfonil)-N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2-metoxi-benzamida,

Amisulpirida, es decir, 4-amino-N-[(1-etil-2-pirrolidinil)metil]5- (etilsulfonil)-2-metoxibenzamida y

Remoxipirida, es decir, (S) -3-bromo-N-[(1-etil-2-pirrolidinil)-metil]-2,6-dimetoxibenzamida, así como sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

Otro grupo asimismo preferido de antipsicóticos incluye los derivados de benzisoxazol de la fórmula IF



IF

5 en la que

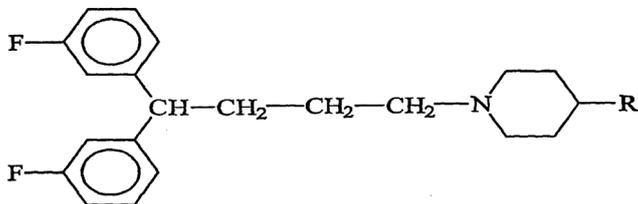
R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

Los derivados especialmente preferidos de benzisoxazol de la fórmula IF son los siguientes:

risperidona, es decir 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]-etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido [1,2-a]- pirimidin -4-ona y

10 paliperidona, es decir 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidiniletíl]-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido [1,2-a]- pirimidin -4-ona.

Otro grupo asimismo preferido de antipsicóticos está constituido por los derivados de difenilbutil-piperidina de la fórmula IG



IG

15 en la que

R<sub>1</sub> representa el grupo 2-benzimidazolona-1-il.

Un compuesto especialmente preferido de la fórmula IG es pimozida es decir 1-[1-[4,4-bis (4-fluorofenilo)butil] -4- piperidinil]- 1,3- dihidro-2H-benzimidazol-2-ona.

20 Otro grupo asimismo preferido de antipsicóticos incluye los derivados de la butirofenona y sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables como los compuestos siguientes:

Haloperidol, es decir, 4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil] -1- (4-fluorofenil)-1- butanona,

Bromperidol, es decir, 4-[4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil] -1- (4-fluorofenil)-1- butanona o

Trifluperidol, es decir, 4-[1-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-4- [3-(trifluorometil)fenil]1-piperidinil] 1- butanona.

25 Otro grupo asimismo preferido de antipsicóticos incluye los derivados indol y las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables como los compuestos siguientes:

molindona, es decir, 3-etil-1,5,6,7-tetrahidro-2-metil-5- (4-morfonilmetil)-4H-indol-4-ona,

ziprasidona, es decir, 5-[2-[4- (1,2- benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-etil]-6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona,

sertindol, decir, 1-[2-[4-[5-cloro-1-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-1-piperidinil]-etil]-2-imidazolidinona o

oxipertina, es decir, 5,6-dimetoxi-2-metil-3-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]-1H-indol.

El término “antidepresivo” o “agente antidepresivo” se refiere a un fármaco que trata los síntomas de la depresión. Un grupo preferido de antidepresivos incluye los compuestos bicíclicos como

paroxetina, es decir, (3S-trans)-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil)-piperidina,

5 citalopram, es decir, 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarboxitrilo,  
sertralina, es decir, (1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamina y  
sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

Otro grupo preferido de antidepresivos incluye los compuestos tricíclicos, por ejemplo,

amitriptilina, es decir, 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d] ciclohepteno-5-ilideno)N-,N-dimetil-1-propanamina,

10 doxepina, es decir, 3-dibenzo[b,e]oxepin-11(6H)iliden-N-,N-dimetilpropanamina,

imipramina, es decir, 10,11-dihidro-N-,N-dimetil-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-propanamina,

clomipramina, es decir, 3-cloro-10,11-dihidro-N-,N-dimetil-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-propanamina,

nortriptilina, es decir, 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-iliden)-N-metil-1-propanamina,

timipramina, es decir, 10,11-dihidro-N-,N,β-trimetil-5H-dibenz[b,f]acepina-5-propanamina, ó

15 desipramina, es decir, 10,11-dihidro-N-metil-5H-dibenzo[b,f]acepina-5-propanamina,  
así como sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

Otro grupo asimismo preferido de antidepresivos incluye los compuestos tetracíclicos como

maprotilina, es decir, N-metil-9,10-etanoantraceno-9(10H)-propanamina

y sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

20 Otros antidepresivos preferidos incluyen, por ejemplo,

fluoxetina, es decir, (±) N-metil-γ-[4-(trifluorometil)fenoxi]- bencenopronamina,

fluvoxamina, es decir, (E)-5-metoxi-1-[4-(trifluorometil) fenoxi]-1-pentanona O-(2-aminoetil)oxima

y sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

25 El término “antiepiléptico” o “anticonvulsivo” o “agente antiepiléptico” se refiere a un fármaco que evita o reduce  
la gravedad y la frecuencia de los episodios epilépticos en varios tipos de epilepsia. Resulta preferido el término  
“antiepiléptico” ya que no todos los episodios epilépticos implican convulsiones. Un grupo preferido de antiepilépticos  
incluye algunos derivados de la fenotiacina de la fórmula IA como la triflupromacina, es decir, N-,N-dimetil-2-  
30 (trifluorometil)-10H-fenotiacina-10-propanamina y el metofenazato, es decir, el éster del ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico 2-  
[4-[3-(2-cloro-10H-fenotiacina-10-il)propil]-1-piperacil]etilo que se administra posteriormente habitualmente como sal  
difumarato. Estos derivados de la fenotiacina presentan, además de la actividad antipsicótica, una actividad  
antiepiléptica.

Otro grupo asimismo preferido de antiepilépticos incluye los derivados de la benzodiazepina como el  
clonacepam, es decir, 5-(2-cloro-fenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, clobazam, es decir, 7-cloro-1-  
35 metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepina-2,4(3H,5H)-diona, etc., derivados de la dibenzoacepina como la carbamacepina, es  
decir, 5H-dibenzo[b,f]acepina—5-carboxamida que presenta sólo una actividad analgésica, oxcarbacepina, es decir, 10-  
11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]acepina-5-carboxamida, etc., derivados del ácido barbitúrico que presentan también una  
actividad hipnótica y sedante como el fenobarbital, es decir, 5-etil-5-fenil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidina-triona y sus sales de  
metales farmacéuticamente aceptables, eterobarb, es decir, 5-etil-1,3-bis(metoxi-metil)-5-fenil-2,4,6(1H,3H,5H)-  
40 pirimidina-triona, proxibarbal, es decir, 5-(2-hidroxi-propil)-5-(2-propenil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinotriona, primidona, es  
decir, 5-etil-dihidro-5-fenil-4,6(1H,5H)-pirimidinodiona, etc., los derivados de la hidantoína como la fenitoína, es decir,  
5,5-difenil-3-2,4-imidazolidinodiona, mefenitoína, es decir, 5-etil-3-metil-5-fenil-2,4- imidazolidinodiona, fosfenitoína, es  
decir, 5,5-difenil-3-fosfonoil-metil-2,4- imidazolidinodiona etc. y sus sales de metales farmacéuticamente aceptables,  
derivados de la oxazolidina como la etadiona, es decir, 3-etil-5,5dimetil-2,4-oxazolidinediona etc., derivados de la  
succinimida como la etosuximida, es decir, 3-etil-3-metil-2,5-pirrolidionodiona, fensuximida, es decir, 1-metil-3-fenil-2,5-  
45 pirrolidionodiona, etc., derivados del ácido carboxílico como el ácido valproico, es decir, ácido 2-propilpentanoico y sus  
sales de metales farmacéuticamente aceptables, valpromida, es decir, 2-propilpentanamida, valnoctamida, es decir, 2-  
etil-3-metil-pentanamida, etc.

Un grupo adicional de antiepilépticos útiles incluye los derivados del ácido gama-aminobutírico (GABA) como la gabapentina, es decir, ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, progabida, es decir, 4-[[4-clorofenil](5-fluor-2-hidroxifenil)-metileno]amino]butanamida, vigabatrina, es decir, ácido 4-amino-5-hexenoico, piracetam, es decir, 2-oxo-1-pirrolidinacetamida, oxiracetam, es decir, 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidinacetamida, nefiracetam, es decir, N-(2,6-dimeilfenil)-2-oxo-1-pirrolidinacetamida etc y sus sales de metales de los ácidos farmacéuticamente aceptables, derivados del carbamato como el meprobamato, es decir, 2-metil-2-propil-1,3-propanodiol dicarbamato que presenta sólo un efecto ansiolítico, felbamato, es decir, 2-fenil-1,3-propanodiol dicarbamato, etc., algunas sulfonamidas como la acetazolamida, es decir, N-[5-(aminosulfonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, zonisamida, es decir, 1,2-bencisoxazol-3-metanosulfonamida), sultiamina, es decir, 4-(tetrahidro-2H-1,2-tiacina-2-il)-bencenosulfonamida S,S dióxido, etc., derivados de la N-acilurea como la fenacemida, es decir, N-(amino-carbonil)benceno-acetamida), feneturida, es decir, N-(amino-carbonil)- $\alpha$ -etilbencenoacetamida, etc.

Otros antiepilépticos útiles incluyen la lamotrigina, es decir, 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triacina-3,5-diamina, topiramato, es decir, 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)- $\beta$ -D-fructopiranosulfamato, y tiagabina, es decir, ácido (R)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-butenil]-3-piperadinacarboxílico y sus sales de metales farmacéuticamente aceptables.

Un grupo de antiepilépticos especialmente preferidos incluye el ácido valproico y los valproatos de metal alcalinos farmacéuticamente aceptables.

Una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable es una sal formada por un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, etc, o por un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable como el ácido acético, el ácido láctico, el ácido tartárico, etc. Las sales ácidas de adición preferidas incluyen los clorhidratos, acetatos, maleatos, etc. Una sal ácida de adición preferida de la amidoxima de ácido O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínico es su clorhidrato.

Una sal de metal farmacéuticamente aceptable es una sal formada por una base inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales de metal preferidas incluyen las sales de metal alcalino como las sales de sodio y de potasio.

Si es químicamente posible, los agentes activos utilizados según la invención pueden estar asimismo en forma de una de sus sales ácidas de adición o sales de metal farmacéuticamente aceptable.

La BGP-15 se puede preparar mediante el procedimiento descrito en, por ejemplo la patente US nº 4.187.220.

En una forma de realización, se administra una dosis convencional de un agente antipsicótico, antidepresivo o antiepiléptico a un paciente que requiere tratamiento con un fármaco antipsicótico, antidepresivo o antiepiléptico y, simultáneamente, se administra una dosis de BGP-15 o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables. Esta dosis no tóxica de BGP-15 evita o reduce, eficazmente, el aumento de peso asociado a la administración del fármaco antipsicótico, antidepresivo o antiepiléptico que de otro modo conduce al sobrepeso e incluso a la obesidad.

Generalmente, la dosis diaria de un agente antipsicótico, antidepresivo o antiepiléptico para una persona adulta de aproximadamente 70 kg de peso corporal es de 1 a 1.000 mg. Una dosis similar de BGP-15 (como diclorhidrato) es, generalmente, de 5 a 1.000 mg, preferentemente de 50 a 500 mg.

Según algunas formas de realización, se administran diariamente a un adulto 10 a 20 mg de olanzapina o 100 a 800 mg de clozapina y 50 a 500 mg de diclorhidrato de BGP-15.

En otra forma de realización, la amidoxima de ácido O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínico o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptable se utiliza para la preparación de una composición farmacéutica adecuada para evitar o reducir los efectos secundarios que conducen a sobrepeso u obesidad durante el tratamiento con un fármaco antipsicótico, antidepresivo o antiepiléptico conocido. Esta composición farmacéutica se administra a un paciente en tratamiento con un fármaco antipsicótico, antidepresivo o antiepiléptico para evitar su efecto secundario que conduce a sobrepeso u obesidad. La dosis diaria de la composición farmacéutica que comprende la BGP-15 o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables es similar a la proporcionada anteriormente.

Otra forma de realización consiste en una composición farmacéutica que presenta una actividad antipsicótica o antidepresiva o antiepiléptica con efecto secundario reducido que comprende un agente antipsicótico o antidepresivo o antiepiléptico conocido y la amidoxima de ácido O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínico o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables junto con uno o más vehículos convencionales.

En el caso de la composición farmacéutica que presenta una actividad antipsicótica o antidepresiva o antiepiléptica con un efecto secundario reducido o bien cada uno de los dos agentes activos (es decir, el fármaco antipsicótico o antidepresivo o antiepiléptico conocido y la BGP-15) se ha convertido, uno a uno, en composiciones farmacéuticas separadas que utilizan uno o más vehículos convencionales y cualquier procedimiento habitual de preparación de fármacos, y en este caso las dos clases de composiciones farmacéuticas obtenidas se administran simultáneamente al paciente o una después de la otra; o los dos agentes activos se convierten en una sola composición farmacéutica que se puede administrar al paciente que lo necesite. En este último caso, la composición farmacéutica puede contener una mezcla de los dos agentes activos, o cada uno de los agentes activos puede estar presente en un

lugar diferente en la composición farmacéutica, por ejemplo, uno de ellos en el núcleo del comprimido y el otro en un recubrimiento del núcleo del comprimido. Por supuesto, para preparar esta única dosis farmacéutica se utilizan uno o más vehículos convencionales y uno de los procedimientos habituales para la preparación de fármacos.

5 La composición farmacéutica que presenta una actividad antipsicótica o antidepresiva o antiepiléptica con efectos secundarios reducidos contiene un fármaco antipsicótico o antidepresivo o antiepiléptico o, si es químicamente posible, una de sus sales ácidas de adición o de metal farmacéuticamente aceptables y la BGP-15 o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables además de uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede incluir una forma farmacéutica adecuada para una administración oral, parenteral o rectal o para el tratamiento local, y puede ser sólida o líquida. La proporción de peso del agente antipsicótico o antidepresivo o antiepiléptico y la BGP-15 o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables es, por lo general, (1-1000):(1000-1).

En principio, la composición farmacéutica de la invención puede contener más de un fármaco antipsicótico y/o antidepresivo y/o antiepiléptico.

15 Las composiciones farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración oral pueden ser polvos, cápsulas, comprimidos, comprimidos recubiertos, microcápsulas, etc., y pueden comprender agentes aglutinantes como gelatina, sorbitol, poli (vinilpirrolidona), etc.; agentes agregantes como lactosa, glucosa, almidón, fosfato cálcico, etc.; sustancias adyuvantes para la compresión como estearato de magnesio, talco, poli(etilenglicol), sílice, etc.; agentes humectantes como laurilsulfato sódico, etc. como vehículo.

20 Las composiciones farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración oral pueden ser soluciones, suspensiones o emulsiones y pueden comprender, por ejemplo, agentes de suspensión como gelatina, carboximetilcelulosa, etc.; emulsionantes como monooleato de sorbitán, etc.; solventes como agua, aceites, glicerol, propilenglicol, etanol, etc.; conservantes como p-hidroxibenzoato de metilo, etc. como vehículo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral consisten en soluciones estériles de los principios activos, en general.

25 Las formas farmacéuticas indicadas anteriormente así como otras formas farmacéuticas son conocidas *per se*, ver por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co., Easton, USA (1990).

La composición farmacéutica contiene una dosis unitaria, en general. La dosis diaria se puede administrar en una o más porciones. La dosis en sí depende de muchos factores y es determinada por el médico.

30 La composición farmacéutica se prepara mediante la mezcla de los principios activos con uno o más vehículos, y convirtiendo la mezcla obtenida en una composición farmacéutica de una manera de por sí conocida. Los procedimientos útiles son conocidos en la bibliografía, por ejemplo, el manual Remington's Pharmaceutical Sciences mencionado anteriormente.

35 Una composición farmacéutica preferida de la invención que presenta una actividad antipsicótica con unos efectos secundarios reducidos contiene un agente antipsicótico seleccionado de entre el grupo constituido por clorpromacina, promacina, mesoridazina, flufenazina, trifluoperazina, clorprotixeno, clopexitol, tiotixeno, flupentixol, clozapina, olanzapina, quetiapina, zotepina, isoclozapina, clotipina, oxitepina, sulpirida, amisulprida, remoxiprida, risperidona, paliperidona, pimozida, haloperidol, bromperidol, trifluoperidol, molindona, ziprasidona, sertindola y oxipertina o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables además de la BGP-15 o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos convencionales.

40 Otra composición farmacéutica preferida de la invención que presenta una actividad antipsicótica con unos efectos secundarios reducidos contiene un agente antipsicótico seleccionado de entre el grupo constituido por olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina y sulpirida o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables además de la BGP-15 o a una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos convencionales.

45 Una composición farmacéutica especialmente preferida de la invención que presenta una actividad antipsicótica con unos efectos secundarios reducidos contiene un agente antipsicótico seleccionado de entre el grupo constituido por olanzapina y clozapina además de la BGP-15 o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos convencionales.

50 Una composición farmacéutica preferida de la invención que presenta una actividad antidepresiva con unos efectos secundarios reducidos contiene un agente antidepresivo seleccionado de entre el grupo constituido por paroxetina, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, amitriptilina, doxepina, imipramina, clomipramina, nortriptilina, trimipramina, desipramina y maprotilina o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables además de la BGP-15 o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos convencionales.

55 Otra composición farmacéutica especialmente preferida de la invención que presenta una actividad antidepresiva con unos efectos secundarios reducidos contiene un agente antidepresivo seleccionado de entre el grupo

constituido por clomipramina, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables además de la BGP-15 o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos convencionales.

5 Una composición farmacéutica especialmente preferida de la invención que presenta una actividad antidepresiva con unos efectos secundarios reducidos contiene un agente antidepresivo seleccionado de entre el grupo constituido por clomipramina, citalopram, fluvoxamina y paroxetina o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables además de la BGP-15 o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos convencionales.

10 Una composición farmacéutica preferida de la invención que presenta una actividad antiepiléptica con unos efectos secundarios reducidos contiene un agente antiepiléptico seleccionado de entre el grupo constituido por triflupromacina, metofenazato, clonacepam, clobazam, carbamacepina, oxcarbacepina, fenobarbital, eterobarb, proxibarbal, primidona, fenitoína, mefenitoína, fosfenitoína, etadiona, etosuximida, fensuximida, ácido valproico, valpromida, valnoctamida, gabapentina, progabida, pregabalina, vigabatrina, oxiracetam, nefiracetam, meprobamato, felbamato, acetazolamida, zonisamida, sultiamo, fenacemida, feneturida, lamotrigina, topiramato y tiagabina además de la BGP-15 o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos convencionales.

15 Una composición farmacéutica más preferida de la invención que presenta una actividad antiepiléptica con unos efectos secundarios reducidos contiene un agente antiepiléptico seleccionado de entre el grupo constituido por carbamacepina, gabapentina, pregabalina y ácido valproico o una de sus sales ácidas de adición o de metal farmacéuticamente aceptables además de la BGP-15 o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos convencionales.

20 Una composición farmacéutica especialmente preferida de la invención que presenta una actividad antiepiléptica con unos efectos secundarios reducidos contiene ácido valproico o un valproato de metal alcalino farmacéuticamente aceptable como agente antiepiléptico además de la BGP-15 o una de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos convencionales.

25 El efecto de los antipsicóticos conocidos así como de la BGP-15 sobre el aumento del peso corporal se examinó en los ejemplos siguientes.

### Ejemplo 1

#### Efecto de la BGP-15 en el aumento de peso corporal en ratas inducido por la olanzapina

30 Se trataron grupos de ratas Wistar hembras con el vehículo (grupo de control) y los compuestos que se iban a probar durante 28 días. Cada grupo estaba constituido por 6 animales alimentados con pienso normal de laboratorio y agua corriente a demanda. Los compuestos que se iban a probar se administraron dos veces al día, a las 8h y a las 18h, por vía oral. El antipsicótico olanzapina se administró a una dosis de 1 mg/kg para inducir el aumento de peso corporal. La BGP-15 se administró a una dosis de 10 mg/kg, sola y conjuntamente con la olanzapina. Los antidiabéticos orales metformina (100 mg/kg) y rosiglitazona (3 mg/kg) se utilizaron como compuestos de referencia, solos y conjuntamente con la olanzapina. El peso medio de partida de los animales era de 171 g. Los pesos de los animales al final de la prueba el día 28° se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Tratamiento	Peso corporal (media en el grupo) en g
Control	255
Olanzapina, 1 mg/kg	330
Diclorhidrato de BGP-15, 10 mg/kg	242
Metformina, 100 mg/kg	266
Rosiglitazona, 3 mg/kg	284
Olanzapina, 1 mg/kg + diclorhidrato de BGP-15, 10 mg/kg	262
Olanzapina, 1 mg/kg + Metformina, 100 mg/kg	331
Olanzapina, 1 mg/kg + rosiglitazona, 3 mg/kg	359

El aumento de peso del grupo de control en relación con el peso inicial durante el periodo de prueba de 28 días

5 se puede considerar normal en el caso de las ratas. El grupo tratado con olanzapina presentaba un peso medio significativamente superior al del grupo de control. Esto concuerda con el efecto de inducción a la obesidad de la olanzapina observado en pacientes tratados con este fármaco. El tratamiento con la BGP-15 produjo únicamente un peso medio ligeramente inferior, mientras que el tratamiento con metformina y rosiglitazona, respectivamente, produjo un peso medio ligeramente superior en relación con el grupo de control. El tratamiento con metformina no redujo el peso, mientras que el tratamiento con rosiglitazona incrementó el aumento de peso inducido por la olanzapina. Sin embargo, el tratamiento con diclorhidrato de BGP-15 evitó el aumento de peso inducido por la olanzapina.

**Ejemplo 2**

Efecto de la BGP-15 sobre el aumento de peso corporal en ratones inducido por la olanzapina o clozapina.

10 Se trataron grupos de ratones NMRI hembras con el vehículo (grupo de control) y los compuestos que se iban a probar durante 15 días por vía oral. Cada grupo estaba constituido por 10 animales alimentados con pienso normal de laboratorio y agua corriente a demanda. Los tratamientos se realizaron entre las 5 y las 6 pm, poco antes de la fase nocturna, el periodo de alimentación principal del día. El antipsicótico olanzapina se administró a una dosis de 0,5 mg/kg, mientras que el antipsicótico clozapina se administró a una dosis de 1 mg/kg para inducir el aumento de peso corporal. La BGP-15 se administró a una dosis de 10 mg/kg, sola y conjuntamente con la olanzapina y la clozapina, respectivamente. Los pesos de los animales se registraron dos veces por semana y los cambios en el peso corporal de los animales entre el primer y 15º día se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

Tratamiento	Incremento de peso corporal (media en el grupo) en g
Control	2,98
Olanzapina, 0,5 mg/kg	3,5
Clozapina, 1 mg/kg	4,11
Diclorhidrato de BGP-15, 10 mg/kg	2,85
Olanzapina, 0,5 mg/kg + diclorhidrato de BGP-15, 10 mg/kg	2,33
Clozapina , 1 mg/kg + diclorhidrato de BGP-15, 10 mg/kg	2,19

20 Ambos fármacos antipsicóticos provocaron un aumento del peso corporal en relación al grupo de control. La BGP-15 sola redujo ligeramente el aumento del peso corporal. En combinación con los fármacos antipsicóticos, la BGP-15 evitó su efecto secundario de aumento de peso e incluso redujo los cambios de peso corporal en relación al grupo de control.

25 Por lo tanto, los ensayos anteriores indican que la BGP-15 puede reducir eficazmente el aumento de peso inducido por los antipsicóticos, mientras que los fármacos antidiabéticos orales conocidos que también presentan un efecto sensibilizante a la insulina, metformina y rosiglitazona que se han utilizado como agentes de referencia no presentaron un efecto útil. Por consiguiente, la BGP-15 se puede utilizar para evitar o reducir eficazmente el aumento de peso, el sobrepeso o la obesidad.

**Ejemplo 3**

Efecto de la BGP-15 sobre el aumento de peso corporal en ratas inducido por la risperidona.

30 Los experimentos se realizaron en ratas Wistar hembras de ocho semanas de edad. Cada grupo de prueba consistía en 10 animales alimentados con pienso normal de laboratorio y agua corriente a demanda. Los animales se trataron con el vehículo (grupo de control) y con los compuestos que se iban a probar durante 21 días. El antipsicótico risperidona se inyectó subcutáneamente una vez al día a una dosis de 0,005 y 0,05 mg/kg, respectivamente para inducir el aumento de peso corporal. El diclorhidrato de BGP-15 se administró a una dosis de 20 mg/kg por vía oral una vez al día, sola y conjuntamente con la risperidona.

35 El peso medio inicial de los animales era de 195 g. Los pesos de los animales al final de la prueba el 21º día se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3

Tratamiento	Incremento de peso en g
Control	27
Diclorhidrato de BGP-15, 20 mg/kg v.o.	22,7
Risperidona 0,005 mg/kg s.c.	39,7
Risperidona 0,05 mg/kg s.c	41
Risperidona 0,005 mg/kg s.c.+ diclorhidrato de BGP-15, 20 mg/kg v.o.	25,8
Risperidona 0,05 mg/kg s.c.+ diclorhidrato de BGP-15, 20 mg/kg v.o	28,7

Ambas dosis del fármaco antipsicótico risperidona provocaron un aumento de peso corporal en relación con el grupo de control. La BGP-15 sola redujo ligeramente el aumento de peso corporal. En combinación con el fármaco antipsicótico, la BGP-15 evitó su efecto secundario de aumento de peso en ambas dosis.

**REIVINDICACIONES**

1. Utilización de la amidoxima de ácido O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínico o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de una composición farmacéutica para evitar o reducir el efecto secundario que conducen al sobrepeso o a la obesidad durante la medicación con un fármaco antipsicótico, antidepresivo o antiepiléptico conocido.
- 5 2. Utilización según la reivindicación 1 en la que debe ser administrado el diclorhidrato de amidoxima de ácido O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínico.
3. Utilización según la reivindicación 1 en la que el fármaco antipsicótico se selecciona de entre olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina y sulpirida o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable de las mismas.
- 10 4. Composición farmacéutica que presenta una actividad antipsicótica, antidepresiva o antiepiléptica con un efecto secundario reducido que comprende un agente antipsicótico o antidepresivo o antiepiléptico y amidoxima de ácido O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínico o su sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable en mezcla con uno o más vehículos convencionales.
- 15 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 en la que el agente antipsicótico se selecciona de entre olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina y sulpirida o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable de las mismas.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 ó 5 que comprende olanzapina y amidoxima de ácido O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínico o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable de las mismas.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 ó 5 que comprende clozapina y amidoxima de ácido O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínico o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable de las mismas.
- 20 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 ó 5 que comprende risperidona y amidoxima de ácido O-(3-piperidino-2-hidroxi-1-propil)-nicotínico o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable de las mismas.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 en la que el agente antidepresivo se selecciona de entre clomipramina, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 en la que el agente antiepiléptico es el ácido valproico o una sal alcalina farmacéuticamente aceptable del mismo.