

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 522**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 31/4525 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2006 E 09172666 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2135603**

54 Título: **Composiciones y procedimientos para aumentar la sensibilidad a la insulina**

30 Prioridad:

22.11.2005 US 738893 P

12.01.2006 US 759117 P

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

06.05.2013

73 Titular/es:

OREXIGEN THERAPEUTICS, INC. (100.0%)

3344 North Torrey Pines Court Suite 200

La Jolla, CA 92037, US

72 Inventor/es:

COWLEY, MICHAEL A.;

MCKINNEY, ANTHONY A. y

TOLLEFSON, GARY

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 402 522 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

Composiciones y procedimientos para aumentar la sensibilidad a la insulina

Información de solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes de patentes provisionales N^{os} 60/738.893 presentada el 22 de noviembre de 2005, y 60/759.117, presentada el 12 de enero de 2006.

Antecedente de la invención**Campo de la invención**

La presente invención se enmarca en el campo de las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la resistencia a la insulina en individuos.

Descripción de la técnica relacionada

10 La diabetes es una enfermedad crónica que no tiene cura. Actualmente, aproximadamente 18,2 millones de personas o un 6,3 % de la población de los Estados Unidos tiene diabetes. Aunque se han diagnosticado de forma aproximada 13 millones, se estima que 5,2 millones de personas no saben que tienen la enfermedad. Como la sexta causa que ha conducido a muerte por enfermedad en el año 2000, la diabetes está costando al sistema de cuidados sanitarios de los Estados Unidos 132.000 millones de dólares estimados anualmente. Véase la National Diabetes Information Clearinghouse, NIH Publicación N^o. 04-3892, noviembre de 2003. Más grave que los costes económicos asociados a la diabetes es la disminución de la calidad de vida, graves complicaciones/consecuencias para la salud, y muertes asociadas con diabetes.

15 La diabetes es un grupo de enfermedades caracterizadas por elevados niveles de glucosa en sangre, que son resultado de errores en la producción de insulina, la acción de la insulina, o ambos. Debido a que la diabetes puede permanecer sin diagnosticar durante años, muchas personas llegan a saber que tienen diabetes solo después del desarrollo de una de sus complicaciones potencialmente mortales. Se acepta bien que factores genéticos y ambientales, tales como la obesidad y la ausencia de ejercicio, son importantes factores en el debut de la diabetes.

20 Un grupo de diabetes, el Tipo 1 (o diabetes insulino dependiente o diabetes de debut juvenil) se desarrolla cuando el sistema inmune del cuerpo destruye las células pancreáticas que fabrican la hormona insulina, que regula los niveles de glucosa en sangre. La diabetes de tipo 1 se produce normalmente en niños y jóvenes. Los factores de riesgo para la diabetes de Tipo 1 incluyen factores autoinmunes, genéticos, y ambientales. Los individuos diagnosticados con diabetes de tipo 1 requieren la administración diaria de insulina mediante inyecciones o bombas.

25 Otro grupo de diabetes, la diabetes de Tipo 2 (o de Tipo II) (diabetes no insulino dependiente (DNID) o diabetes de debut en adultos), es un trastorno metabólico que implica una desregulación del metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina, lo que da como resultado complicaciones a largo plazo que afectan los ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos. La diabetes de Tipo 2 es el resultado de la incapacidad del cuerpo de fabricar, ya sea, suficiente insulina (secreción anormal de insulina) como de su incapacidad de usar eficazmente la insulina (resistencia a la acción de la insulina en los órganos y tejidos diana). Esta enfermedad comienza normalmente como una resistencia a la insulina, un trastorno en el que las células no usan adecuadamente la insulina, y a medida que aumenta la necesidad de insulina, el páncreas pierde gradualmente su capacidad para producir insulina. Los pacientes que padecen diabetes de tipo 2 tienen una relativa deficiencia de insulina. Esto es, en estos pacientes, los niveles de insulina en plasma son de normales a elevados en términos absolutos, aunque son inferiores que los previstos para el nivel de glucosa en plasma que está presente. La diabetes de Tipo 2 es la forma más común de la enfermedad, responsable de un 90-95 % de los casos de diabetes. La diabetes de Tipo 2 está acercándose a proporciones epidémicas debido a un creciente número de estadounidenses de edad avanzada y a una mayor prevalencia de la obesidad y un estilo de vida sedentario.

30 La diabetes mellitus de Tipo II se caracteriza por los siguientes signos o síntomas clínicos; concentración de glucosa en plasma persistentemente elevada o hiperglucemia; poliuria; polidipsia y/o polifagia; complicaciones microvasculares crónicas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares tales como hiperlipidemia e hipertensión. Estas complicaciones micro y macrovasculares pueden dar lugar a ceguera y enfermedad renal en estado terminal, amputación de extremidades e infarto de miocardio.

35 La diabetes gestacional se refiere a una forma de intolerancia a la glucosa que se diagnostica en mujeres embarazadas. Durante el embarazo, la diabetes gestacional requiere tratamiento para normalizar los niveles maternos de glucosa en sangre para evitar complicaciones en el bebé. Un porcentaje (5-10 por ciento) de mujeres con diabetes gestacional tienen diabetes de Tipo 2 tras el embarazo. Las mujeres a las que se les ha diagnosticado diabetes gestacional tienen también un 20-50 por ciento de posibilidades de desarrollar diabetes en los siguientes 5-10 años.

Se han propuesto muchas composiciones y procedimientos farmacéuticos para tratar y/o curar la diabetes. Por ejemplo, una solución para reducir la hiperglucemia en diabetes implica aumentar la actividad de la glucoquinasa en el hígado (GK) (Van Schaftingen, E. y col., *Adv. Enzyme Regul.* 32: 133-148, 1992). Los estudios con ratones diabéticos transgénicos han mostrado que un aumento en el número de copias de GK da como resultado un aumento en el metabolismo hepático de la glucosa y una disminución en los niveles de glucosa en plasma (Ferre, T. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:7225-7230, 1996; FASEB J., 10:1213-1218, 1996; Niswender, K. D. y col., *J. Biol. Chem.*, 272: 22570-22575, 1997), demostraron que el aumento de la GK hepática puede ser eficaz en la reducción de la hiperglucemia en la diabetes.

La Patente de los Estados Unidos N° 5.714.519 (denominada a partir de ahora en el presente documento como patente '519) da a conocer procedimientos para controlar tanto la hiperinsulinemia como la resistencia a la insulina administrando pantetina (véanse las reivindicaciones 1-18; col. 5, líneas 6-16) o cisteamina (véanse las reivindicaciones 19-27; col. 5, líneas 16-22) a intervalos predeterminados durante el día. Desafortunadamente, alguna de las dosificaciones de la pantetina o de la cisteamina (por ejemplo, 500 mg de cisteamina) dadas a conocer en la patente '519 son tóxicas para los seres humanos. De hecho, dichas cantidades de dosificación de cisteamina o pantetina pueden dar lugar también a síntomas gastrointestinales indeseables, tales como un aumento de la producción de ácido o incluso úlceras (Srivastava, P. K. y L. Field, *J. Med. Chem.*, 18(8): 798-802, 1975). La Patente de los Estados Unidos N° 6.686.337 da a conocer procedimientos para tratar la diabetes de Tipo II que usan una combinación de un sulfamato y un agente antidiabético especificados.

El documento EP 0541192 A1 da a conocer el uso de antagonistas opiáceos, que incluyen naltrexona, para tratar la resistencia a la insulina y la hiperglucemia, y el documento EP 029402 A2 da a conocer el uso del agente psicoterapéutico fluoxetina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes, y más concretamente, la diabetes de Tipo II. Además, la técnica anterior enseña también que naloxona potencia el efecto hiperglucémico de clonazepam (una benzodiazepina) (Najim R.A. y col., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 46 (4): 995-997, 1993) y que naloxona invirtió la hiperglucemia inducida por litio y la intolerancia a la glucosa en la rata (Fontela T. y col., *Acta Endocrinol.* 111(3): 342-348, 1986). Finalmente, Paile-Hyvärinen M. y col. han descrito que los antidepresivos tales como paroxetina tienen un efecto beneficioso sobre el metabolismo de la glucosa y la insulina en diabéticos de tipo 2 (Paile-Hyvärinen M. y col., *BMC Fam. Pract.* 4(1): 7, 2003).

Resumen de la invención

Una realización proporciona el tratamiento de una afección de glucosa en sangre, caracterizada por la resistencia a la insulina que comprende identificar un sujeto que tiene una afección de glucosa en sangre que necesita tratamiento y administrar al sujeto una cantidad de una composición que sea eficaz para modular el nivel de glucosa en sangre, en el que la composición comprende una combinación de un agente psicoterapéutico y un antagonista opiáceo.

En algunas realizaciones, el sujeto puede padecer al menos una afección seleccionada entre diabetes, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, metabolismo afectado de la glucosa, e hiperglucemia. En algunas realizaciones, la afección es resistencia a la insulina. En algunas realizaciones, la afección es diabetes de Tipo 2.

El agente psicoterapéutico es bupropion o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de antagonistas opiáceos adecuados incluyen: alvimopan, buprenorfina, lofexidina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, norbinaltorfimina, metilnaltrexona, pentacozina, y propiram, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones preferidas, el antagonista opiáceo se selecciona entre: nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, y metilnaltrexona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La composición que es eficaz para modular un nivel de glucosa en sangre comprende una combinación de un agente psicoterapéutico y un antagonista opiáceo. El agente psicoterapéutico es bupropion, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y el antagonista opiáceo se puede seleccionar entre nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona y metilnaltrexona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el agente psicoterapéutico se puede administrar al sujeto por separado del antagonista opiáceo.

En algunas realizaciones, la composición que es eficaz para modular un nivel de glucosa en sangre comprende una combinación de un antagonista opiáceo, un anticonvulsivo, y un agente psicoterapéutico. El antagonista opiáceo se puede seleccionar entre: alvimopan, buprenorfina, lofexidina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, norbinaltorfimina, metilnaltrexona, pentacozina, y propiram, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; el anticonvulsivo se puede seleccionar entre topimarato, valproato, ácido valproico, y zonisamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el agente psicoterapéutico es bupropion, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, al menos uno del antagonista opiáceo, el anticonvulsivo, y el agente psicoterapéutico se puede administrar a un sujeto por separado de al menos uno de los demás.

Cualquier composición dada a conocer puede comprender además insulina. Cualquier composición dada a conocer puede comprender una formulación de liberación controlada, que puede, en algunas realizaciones, ser una formulación de liberación sostenida.

En algunas realizaciones, los tratamientos dados a conocer comprenden obtener una medida del nivel de glucosa en sangre del sujeto. Se puede ajustar una dosificación de la composición tras obtener la medida del nivel de glucosa en sangre del sujeto. Los tratamientos dados a conocer pueden comprender proporcionar instrucciones sobre la dieta al sujeto.

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un envase que comprende una composición moduladora de glucosa en sangre en forma de dosificación unitaria e instrucciones escritas que recomiendan al lector vigilar el nivel de glucosa en sangre del receptor humano previsto de la composición, en el que la composición moduladora de glucosa en sangre comprende una combinación del agente psicoterapéutico y un antagonista opiáceo.

Estas y otras realizaciones se describen con mayor detalle a continuación.

10 **Descripción detallada de la realización preferida**

Se ha observado que las neuronas de melanocortina afectan la sensibilidad a la insulina (de forma inversa, conocida como insensibilidad a la insulina o resistencia a la insulina). Las realizaciones de la presente invención incluyen administrar composiciones que afectan la actividad de estas neuronas, modulando de esta forma los niveles de glucosa en sangre y, por ejemplo, alterando, compensando, o inhibiendo la gravedad, el riesgo, el debut, y/o la incidencia de las afecciones de glucosa en sangre. En algunas realizaciones, estas composiciones moduladoras de glucosa en sangre (BGM) comprenden una combinación del agente psicoterapéutico bupropion y un antagonista opiáceo. Los ejemplos de compuestos que alteran la actividad de las neuronas de melanocortina incluyen compuestos que aumentan el agonismo del receptor de la melanocortina 3 (MC3-R) o del receptor de la melanocortina 4 (MC4-R) en comparación con las condiciones fisiológicas normales. Los compuestos pueden incluir aquellos que potencian la actividad de α -MSH. Estos compuestos pueden incluir agentes psicoterapéuticos. Además, se ha observado que las combinaciones de agentes psicoterapéuticos y antagonistas opiáceos pueden tener un impacto incluso más grande en las neuronas de melanocortina, y de esta manera un impacto incluso más grande sobre la resistencia a la insulina. Por lo tanto, controlando la actividad de las neuronas de melanocortina, las realizaciones de la presente invención pueden proporcionar un medio para modular los niveles de glucosa en sangre y, por tanto, controlar, inhibir y/o evitar el debut, la gravedad, el riesgo, y/o la incidencia de las afecciones de glucosa en sangre. De forma similar, se proporcionan también diversas composiciones que comprenden compuestos que influyen los receptores de melanocortina que tienen las células.

En algunos aspectos, se proporciona una composición BGM que tiene múltiples compuestos. En algunos aspectos, la composición BGM se usa para tratar la resistencia a la insulina y puede comprender un primer compuesto, que es un antagonista opiáceo, un segundo compuesto, que es un agente psicoterapéutico, y el tercer compuesto, que es un anticonvulsivo, en el que cada uno de los compuestos está presente en una cantidad suficiente para inhibir una afección de glucosa en sangre. Uno cualquiera, o una combinación de estos compuestos, se puede administrar a una persona en riesgo de desarrollar, o de tener, una afección de glucosa en sangre, y disminuir por tanto el riesgo del paciente de desarrollar una afección de glucosa en sangre o inhibir la gravedad, progresión, y/o duración de la afección de glucosa en sangre de un paciente.

En otros aspectos, la composición BGM comprende insulina o se combina o administra adicionalmente con insulina, y de esta manera se puede usar directamente para tratar y/o inhibir una afección de glucosa en sangre, tal como diabetes o resistencia a la insulina, así como de reducir el riesgo y/o invertir cualquier debut de una afección de glucosa en sangre. De esta manera, en algunas realizaciones, por ejemplo, la composición BGM comprende (1) un antagonista opiáceo, insulina, y un agente psicoterapéutico, o (2) insulina, un agente psicoterapéutico, un anticonvulsivo, y un antagonista opiáceo. Estas composiciones BGM pueden ser eficaces para tratar la resistencia a la insulina así como otras afecciones de la glucosa en sangre, que incluyen diabetes de Tipo 1, diabetes de Tipo 2, diabetes asociada con obesidad o trastorno obsesivo-compulsivo, "prediabetes" (por ejemplo, obesidad prediabética) en el que el nivel de glucosa en sangre está entre aproximadamente 110 y 125 mg/dl (en ayunas), diabetes inducida por fármacos, diabetes gestacional y diabetes asociada con diversos trastornos médicos tales como el síndrome de Cushing. Se proporcionan las siguientes definiciones para clarificar algunos aspectos de los componentes y enfermedades relevantes.

Definiciones

El término "afección de glucosa en sangre" se refiere a una afección en la que es deseable modular los niveles de glucosa de un paciente. En algunas realizaciones, las afecciones de glucosa en sangre incluyen afecciones en las que es deseable reducir los niveles de glucosa en sangre. Por ejemplo, niveles de glucosa en sangre elevados pueden ser una afección de glucosa en sangre. En otras realizaciones, las afecciones de glucosa en sangre incluyen afecciones en las que es deseable mantener los niveles de glucosa en sangre en un valor específico o en un intervalo de valores. En otras realizaciones adicionales, las afecciones de glucosa en sangre incluyen afecciones en las que es deseable aumentar los niveles de glucosa en sangre. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se pueden usar para reducir en primer lugar los niveles de glucosa en sangre y a continuación mantener los niveles de glucosa en sangre en un valor específico o dentro de un intervalo de valores. Las afecciones de glucosa en sangre incluyen afecciones en las que un paciente está en riesgo de desarrollar una afección de glucosa en sangre. En una realización, la resistencia a la insulina es una afección de glucosa en sangre.

En otra realización, la diabetes es una afección de glucosa en sangre.

El término “insulina” se refiere a una hormona polipeptídica (peso molecular de aproximadamente 5700) producida naturalmente por el páncreas (secretada por las células beta en los islotes de Langerhans) de un mamífero que controla las cantidades de glucosa presentes en la sangre estimulando la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo. La insulina puede existir en diversos estados, tales como preinsulina y proinsulina. El término “insulina” se refiere también a versiones sintéticas, tales como Humulin® (disponible comercialmente de Eli Lilly).

El término “sensibilidad a la insulina” se refiere a la capacidad de una célula, por ejemplo, una célula muscular (por ejemplo, una célula musculoesquelética) o una célula grasa (por ejemplo, un adipocito), u organismo de ser sensible o responder a la estimulación por insulina o a la señalización de la insulina. La respuesta preferida a la insulina o a la señalización de la insulina es la captación de glucosa.

El término “resistencia a la insulina” se refiere a una afección o trastorno en el que los tejidos del cuerpo fracasan en responder normalmente a la insulina. La resistencia a la insulina se manifiesta por sí misma en niveles patológicamente elevados de insulina endógena y glucosa, y predispone a un mamífero al desarrollo de un conjunto de anomalías, que incluyen algún grado de afectación negativa de la tolerancia a la glucosa, un aumento en los niveles de triglicéridos en plasma y de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), una disminución en los niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), presión arterial elevada, hiperuricemia, una disminución de la actividad fibrinolítica en plasma, un aumento de las enfermedades cardiovasculares y de la aterosclerosis (Reaven, G. M. *Physiol Rev.* 75(3): 473-86, 1995). Se cree que la resistencia descompensada a la insulina es una causa subyacente de la diabetes mellitus no dependiente de insulina (DNID). La hiperinsulinemia se refiere a la producción en exceso de insulina por las células pancreáticas. A menudo, la hiperinsulinemia se produce como resultado de la resistencia a la insulina, que es una afección definida por la resistencia celular a la acción de la insulina. La resistencia a la insulina, tal como se ha definido anteriormente, es un estado/trastorno en el que una cantidad normal de insulina produce una respuesta biológica subnormal (metabólica). En pacientes con diabetes tratados con insulina, se considera que la resistencia a la insulina está presente en cualquier caso en el que la dosis terapéutica de insulina excede la tasa secretoria de insulina en una persona normal.

La afectación negativa de la homeostasis de la glucosa (o metabolismo) se refiere a una afección en la que los niveles de glucosa en sangre son más elevados que los normales pero no lo suficientemente elevados para clasificarse como diabetes. Existen dos categorías que consideran factores de riesgo para la futura diabetes y la enfermedad cardiovascular. La afectación negativa de la tolerancia a la glucosa (IGT) se produce cuando los niveles de glucosa tras una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 2 horas están entre 140 y 199 mg/dl. IGT es un factor de riesgo principal para la diabetes de Tipo 2 y está presente en aproximadamente un 11 % de adultos, o aproximadamente 20 millones de estadounidenses. Aproximadamente un 40-45 % de personas de 65 años de edad o mayores tienen tanto diabetes de Tipo 2 como IGT. La afectación negativa de la glucosa en ayunas (IFG) se produce cuyo los niveles de glucosa tras una prueba de glucosa en plasma tras ayunar durante 8 horas están entre 110 y 126 mg/dl.

La hiperglucemia, una característica común de la diabetes, está ocasionada por una disminución del uso de la glucosa en el hígado y en tejidos periféricos y un aumento en la producción de glucosa en el hígado.

El término “compuesto” se puede referir a muchas sustancias diferentes. Por ejemplo, el primer compuesto denota generalmente un antagonista opiáceo, el segundo compuesto denota generalmente un potenciador de la actividad α -MSH o psicoterapéutica, y el tercer compuesto denota generalmente un anticonvulsivo. Sin embargo, cuando se denotan de forma explícita, estos términos pueden tomar diferentes significados. Generalmente, “compuesto” no abarca insulina, a no ser que se denote de forma explícita.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a la formulación de un compuesto que no ocasiona irritación significativa a un organismo al cual se administra y que no abroga la actividad biológica y las propiedades del compuesto. Se pueden obtener sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico. Se pueden obtener también sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o una sal de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o una sal de magnesio, una sal de bases orgánicas tal como dicitclohexamina, N-metil-D-glucamina, tris (hidroximetil) metilamina, y sus sales con aminoácidos tales como arginina, lisina.

El término “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de un compuesto activo (o una combinación de compuestos activos) con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto activo a un organismo. Existen múltiples técnicas en la materia de administración de un compuesto que incluyen la administración oral, mediante inyección, aerosol, parenteral, y tópica, y se han desarrollado una variedad de componentes químicos para la premezcla con el(los) compuesto activo(s) para facilitar dicha administración. Se pueden obtener también composiciones farmacéuticas para hacer reaccionar los compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido

sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico.

El término “vehículo” define un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO) es un vehículo comúnmente usado que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un organismo.

El término “diluyente” define compuestos químicos diluidos en soluciones, tales como agua, que disolverán el compuesto de interés así como estabilizarán la forma biológicamente activa del compuesto. Las sales disueltas en las soluciones tamponadas se usan en la técnica como diluyentes. Una solución tamponada comúnmente usada es la solución salina tamponada con fosfato (PBS) debido a que simula las condiciones de la sangre humana. Debido a que las sales del tampón pueden controlar el pH de una solución a bajas concentraciones, un diluyente tamponado raramente modifica la actividad biológica de un compuesto.

El término “tratamiento” no significa necesariamente la curación de una enfermedad o un trastorno. Se puede caracterizar también como tratamiento una reducción de los síntomas asociados con el trastorno o la enfermedad. Además, un retraso en la progresión del trastorno o enfermedad puede caracterizarse también como tratamiento.

El término “sensibilizante de insulina” denota que el compuesto vuelve a un hospedador o sujeto más sensible a la presencia de insulina, tanto si es insulina exógena como endógena.

El término “fisiológicamente aceptable” caracteriza un vehículo o diluyente que no abroga la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

El término “cantidad eficaz” denota la cantidad de sustancia requerida para conseguir la utilidad particular, de esta manera, una cantidad eficaz puede variar dependiendo de un uso particular.

El término “inhibir” caracteriza una disminución en el riesgo, el momento de inicio, los efectos secundarios, los síntomas, y/o la progresión de una afección durante un tratamiento especificado en comparación con el riesgo, el momento de inicio, los efectos secundarios, los síntomas, y/o la progresión de la afección prevista sin el tratamiento especificado. Se pueden llevar a cabo también comparaciones entre las dos opciones de tratamiento. Por ejemplo, se diría que un antagonista opiáceo inhibe una afección si el riesgo, el momento de inicio, los efectos secundarios, los síntomas y/o la progresión de la afección disminuyeron cuando se administró al paciente un antagonista opiáceo e insulina en comparación con la administración de insulina. En algunas realizaciones, se inhibió la afección si la afección se invirtió completamente o se evitó que se produjera. La gravedad de un síntoma se puede medir como una desviación en el hospedador de alguna cantidad cuantificable con respecto a la norma (*por ejemplo*, azúcar en sangre o niveles de insulina), o, *por ejemplo*, como una cantidad de una medicación que se administra al hospedador (*por ejemplo*, el hospedador requiere un 30 % menos de insulina administrada externamente para el efecto deseado cuando se administra también al hospedador un anticonvulsivo).

A lo largo de la presente divulgación, cuando se menciona un compuesto concreto por el nombre, *por ejemplo*, zonisamida, bupropion, naltrexona, fluoxetina, septiptilina, mirtazapina, o valproato, se entiende que el alcance de la presente divulgación abarca las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto nombrado. También, si el compuesto nombrado comprende un centro quiral, el alcance de la presente divulgación incluye también composiciones que comprenden la mezcla racémica de los dos enantiómeros, así como composiciones que comprenden cada enantiómero de forma individual sustancialmente exento del otro enantiómero. De esta manera, *por ejemplo*, en el presente documento se contempla una composición que comprende el enantiómero S sustancialmente exento del enantiómero R, o una composición que comprende el enantiómero R sustancialmente exento del enantiómero S. Por “sustancialmente exento” se entiende que la composición comprende menos de un 10 %, o menos de un 8 %, o menos de un 5 %, o menos de un 3 %, o menos de un 1 % del enantiómero menor. Si el compuesto nombrado comprende más de un centro quiral, el alcance de la presente divulgación incluye también composiciones que comprenden una mezcla de diversos diastereómeros, así como composiciones que comprenden cada diastereómero sustancialmente exento de los otros diastereómeros. De esta manera, *por ejemplo*, la mirtazapina comercialmente disponible es una mezcla racémica que comprende dos enantiómeros separados. La enumeración de “mirtazapina” a lo largo de esta divulgación incluye composiciones que comprenden la mezcla racémica de mirtazapina, las composiciones que comprenden el enantiómero (+) sustancialmente exento del enantiómero (-), y las composiciones que comprenden el enantiómero (-) sustancialmente exento del enantiómero (+).

Compuestos

Tal como se ha descrito anteriormente, se proporciona una composición BGM para el tratamiento o la inhibición de las afecciones de la glucosa en sangre. Estas composiciones BGM comprenden una combinación de un antagonista opiáceo (*por ejemplo*, naltrexona) y un agonista de MC3-R/MC3-R o un potenciador de la actividad de α -MSH (agente psicoterapéutico). Estas composiciones BGM se pueden usar en cantidades eficaces para la inhibición de la resistencia a la insulina. Adicionalmente, también se pueden usar para inhibir o tratar la diabetes de Tipo 1 o de Tipo 2, o cualquier trastorno de la desregulación de la glucosa, incluyendo los mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, la composición BGM comprende además insulina, que se puede usar para tratar una afección de

5 glucosa en sangre, tal como la diabetes de Tipo 1, reduciendo a la vez el riesgo de que se produzca resistencia a la insulina. Adicionalmente, esta combinación de composición BGM e insulina se puede usar para tratar una afección de glucosa en sangre, tal como la diabetes de Tipo 2, permitiendo adicionalmente administrar insulina de forma exógena al sujeto a la vez que el aspecto de resistencia a la insulina del trastorno es abordado por uno o más de los anteriores compuestos. La composición BGM puede comprender uno cualquiera de los compuestos o cualquier combinación de los compuestos y de la insulina en una cantidad eficaz. En algunas realizaciones, la cantidad de cada compuesto y la insulina usada es al menos una cantidad eficaz y es preferiblemente menos de la cantidad que da como resultado efectos secundarios significativos no deseados. En algunas realizaciones, la cantidad es aproximadamente una cantidad mínima que es al menos una cantidad eficaz.

10 El agente psicoterapéutico, o potenciador de la actividad α -MSH, es el antidepresivo bupropion. Se incluyen también las sales farmacéuticamente aceptables de estos fármacos, las formulaciones de liberación controlada (por ejemplo, liberación sostenida o extendida) de los anteriores fármacos, así como las combinaciones de los anteriores fármacos. En otras realizaciones, se incluye más de un agente psicoterapéutico en la composición BGM.

15 La administración de un antagonista opiáceo y de un agente psicoterapéutico puede tener un efecto sinérgico sobre la modulación de la glucosa en sangre y/o la inhibición de la resistencia a la insulina en comparación con el efecto de los compuestos solos. Además, la administración de una medicación antidiabética y un antagonista opiáceo, un agente psicoterapéutico, un anticonvulsivo, o una de sus combinaciones pueden tener también un efecto sinérgico sobre la modulación de la glucosa en sangre y/o la inhibición de la resistencia a la insulina. Los ejemplos de antagonistas opiáceos incluyen alvimopan, norbinaltorfimina, nalmeveno, naloxona, naltrexona, metilnaltrexona, y nalorfina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Como apreciará un experto en la técnica, existe una variedad de medios con los que se pueden administrar los compuestos anteriores y la pauta implicada en la administración. Algunos de estos se describen a continuación, otros los apreciará un experto en la técnica a partir de la presente descripción.

25 El antidepresivo que se va a administrar junto con o combinado con los otros compuestos y/o insulina es bupropion. En otras realizaciones, la presente invención se dirige a una composición de BGM para inhibir una afección de glucosa en sangre, que comprende bupropion y naltrexona. En algunas realizaciones, se incluye también insulina.

30 Como apreciará un experto en la técnica, cuando se incluye insulina con los anteriores compuestos, la cantidad de insulina usada puede ser una cantidad que sea eficaz para el tratamiento de la diabetes de un sujeto en presencia de los anteriores compuestos. De esta manera, los niveles de insulina basales se contemplan tanto como los niveles de insulina en bolo (por ejemplo, para comidas). La administración de insulina con los anteriores compuestos permite que niveles menores de insulina sean más eficaces dando como resultado una meta deseada (por ejemplo, un nivel particular de insulina o azúcar en sangre). De esta manera, el uso de niveles menores de insulina ayudará a inhibir el debut de una afección de glucosa en sangre. En algunas realizaciones, la cantidad de insulina administrada, cuando se administra con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento es menor que la que se administraría de otra forma para conseguir el mismo nivel de azúcar en sangre en el sujeto. Por ejemplo, se puede reducir la cantidad de insulina en el 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 45-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-99 % o más cuyo se usan los anteriores compuestos.

35 La insulina puede ser parte de la(de las) composición(es) mediante las cuales se administran los compuestos. De esta manera, en algunas realizaciones, la insulina está contenida en la preparación farmacéutica con los anteriores compuestos. En otras realizaciones, la insulina está separada de los anteriores compuestos. En otras realizaciones, un sujeto no necesita tomar insulina exógena mucho tiempo, ya que el paciente padece solo resistencia a la insulina, que se redujo o invirtió mediante los anteriores compuestos, permitiendo que dosis normales de insulina endógena sean suficientes para el sujeto.

Procedimiento de tratamiento

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de una afección de glucosa en sangre que comprende identificar un individuo que necesita de dicho tratamiento y tratar al individuo con una cantidad de composición BGM tal como se describe en el presente documento que sea eficaz para modular el nivel de glucosa en sangre. La composición BGM comprende un agente psicoterapéutico (por ejemplo, un potenciador de la actividad de α -MSH) y

50 un compuesto que antagoniza la actividad del receptor opiáceo. En algunas realizaciones, la actividad del receptor opiáceo se antagoniza administrando un antagonista del receptor opiáceo. El antagonista del receptor opiáceo puede ser un antagonista del receptor opiáceo μ (MOP-R). En algunas realizaciones, el antagonista del receptor opiáceo se selecciona entre alvimopan, norbinaltorfimina, nalmeveno, naloxona, naltrexona, metilnaltrexona, y nalorfina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 La actividad de α -MSH se potencia administrando un compuesto psicoterapéutico, bupropion, en el que el compuesto psicoterapéutico estimula la liberación de α -MSH o aumenta la actividad de las neuronas que expresan α -MSH. En algún

Bupropion es un inhibidor de la recaptación de norepinefrina.

En determinadas realizaciones, el antagonista opiáceo antagoniza un MOP-R en un mamífero. El mamífero puede seleccionarse entre el grupo que consiste en ratones; ratas; conejos; cobayas; perros; gatos; ovejas; cavar; vacas; primates, tales como monos, chimpancés y simios; y seres humanos.

5 En algunas realizaciones, el antagonista opiáceo se selecciona entre alvimopan, norbinaltorfimina, nalmeveno, naloxona, naltrexona, metilnaltrexona, y nalorfina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. En otras realizaciones, el antagonista opiáceo es un agonista opiáceo parcial. Los compuestos de este tipo tienen alguna actividad agonista en los receptores opiáceos. Los ejemplos de agonistas opiáceos parciales incluyen pentacozina, buprenorfina, nalorfina, propiram y lofexidina.

10 En algunas realizaciones, un sujeto o paciente que recibe el tratamiento se identifica identificando un paciente con diabetes; esta puede ser una diabetes de Tipo 1 y/o de Tipo 2. En algunas realizaciones, el paciente o sujeto se identifica identificando un paciente con resistencia a la insulina. En algunas realizaciones, el paciente o sujeto se identifica identificando un paciente con resistencia a la insulina. En otras realizaciones, el paciente o sujeto se identifica identificando un sujeto con hiperinsulinemia. En otras realizaciones, el paciente o sujeto se identifica identificando un sujeto con una afectación negativa del metabolismo de la glucosa (afectación negativa de la tolerancia a la glucosa o afectación negativa de la glucosa en ayunas). En otras realizaciones, el paciente o sujeto se identifica identificando un paciente con hiperglucemia. Se puede llevar a cabo esto midiendo la cantidad absoluta o relativa de insulina administrada al paciente y el cambio resultante en el azúcar en sangre resultante del anterior, o mediante determinación sencilla de la cantidad de insulina administrada a un paciente y determinar si la cantidad es mayor que la cantidad endógena esperada. De forma alternativa, esto se puede llevar a cabo señalando un aumento en la cantidad de insulina requerida por un paciente para conseguir una meta o resultado concreto. En algunas realizaciones, cualquier paciente o sujeto que toma insulina puede beneficiarse de las anteriores composiciones o procedimientos. En otras realizaciones, la anterior combinación (antagonista opiáceo, psicoterapéutico) se puede usar para una o más de las anteriores afecciones, administrando simplemente la composición al sujeto y permitiendo que los niveles de insulina endógena del sujeto controlen los niveles de azúcar en sangre del sujeto.

25 En realizaciones adicionales de la presente invención, un paciente ya recibe una composición que comprende un agente psicoterapéutico (por ejemplo, un antipsicótico), un antagonista opiáceo, un anticonvulsivo, o alguna de sus combinaciones para un objetivo no relacionado con glucosa y está en necesidad de tratamiento de una afección de glucosa en sangre. En estas realizaciones, se puede modular la cantidad de composición que se administra con el fin de inhibir la afección de glucosa en sangre. En algunas de estas realizaciones, la afección de glucosa en sangre es una en la que es deseable aumentar los niveles de glucosa en sangre. En alguna de estas realizaciones, se puede reducir la cantidad de composición que se está administrando.

30 En determinadas realizaciones, los compuestos de la composición BGM se administran de forma individual o por separado; en otras realizaciones se administran juntos. En otras realizaciones, los compuestos se unen de forma covalente entre sí de manera que formen una entidad química individual. La entidad química individual se digiere a continuación y se metaboliza en dos entidades químicas separadas fisiológicamente activas; una de las cuales es un compuesto (por ejemplo, el agente psicoterapéutico) y la otra es el otro compuesto (por ejemplo, el antagonista opiáceo). El compuesto unido se puede mezclar con insulina para la administración. En algunas realizaciones, la insulina se une también a uno o a ambos compuestos. El enlace químico se selecciona de tal manera que tras la entrada en el cuerpo, el enlace se rompe, tal como mediante acción enzimática, hidrólisis ácida, hidrólisis básica, o similar, y a continuación se forman los dos compuestos separados.

35 Aspectos de la presente invención se proporcionan, al menos en parte, para inhibir el riesgo, los efectos secundarios, o los síntomas de una afección de glucosa en sangre, tal como la resistencia a la insulina o la diabetes de tipo 2. Estos procedimientos pueden implicar el uso de las composiciones BGM que comprenden los compuestos dados a conocer en el presente documento. En algunas realizaciones, se invierte completamente o se detiene la aparición de resistencia a la insulina. En otras realizaciones, los síntomas solo disminuyen o se retrasan respecto de los síntomas previstos sin administración de la composición. En algunas realizaciones, la adición de uno de los anteriores compuestos a la insulina (el agente psicoterapéutico, y un antagonista opiáceo) se puede usar para reducir un(os) síntoma(s) en el 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-99, o 100 %. Los síntomas o la gravedad de un síntoma se pueden medir como una desviación en el hospedador de alguna cantidad cuantificable con respecto a la norma (*por ejemplo*, los niveles de azúcar en sangre o insulina), o por ejemplo, como una cantidad de una medicación que se administra al hospedador (*por ejemplo*, el hospedador requiere un 30 % menos de insulina administrada externamente para el efecto deseado cuyo se administra también al hospedador un anticonvulsivo).

55 En realizaciones adicionales, el agente sensibilizante de la insulina es bupropion; En realizaciones adicionales, el agente sensibilizante de la insulina es un compuesto que potencia la actividad de la norepinefrina y/o la dopamina, tal como mediante la inhibición de la recaptación u otro mecanismo. Un agente sensibilizante de la insulina es aquel que reduce la probabilidad de que se produzca una afección de glucosa en sangre en un paciente y puede incluir, por ejemplo, antagonistas opiáceos, psicoterapéuticos, y anticonvulsivos.

Los compuestos que potencian la actividad de la norepinefrina y/o la dopamina incluyen agonistas de la norepinefrina, tales como fendimetrazina y benzfetamina; inhibidores de la recaptación de la norepinefrina tales como atomoxetina, bupropion, tionisoxetina, y reboxetina; agonistas de la dopamina, tales como cabergolina, amantadina, lisurida, pergólido, ropinirtol, pramipexol, y/o bromocriptina; liberadores de la norepinefrina, por ejemplo, dietilpropion; un inhibidor mixto de la recaptación de la dopamina/norepinefrina, por ejemplo, bupropion; una combinación de un inhibidor de la recaptación de la dopamina y un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina, por ejemplo, bupropion y mazindol; o una combinación de un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (SSRI) y un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina, tal como sibutramina, venlafaxina, y duloxetina.

Los pacientes y sujetos adecuados para el tratamiento incluyen los identificados como tales, tal como se ha descrito anteriormente, así como aquellos que reciben insulina, un derivado de insulina, o un compuesto que modula los niveles de glucosa en sangre en un sujeto o paciente.

De acuerdo con la presente invención, la combinación de un antagonista opiáceo con bupropion (incluyendo formas de liberación controlada tales como preparaciones de liberación sostenida) proporciona un medio eficaz de inhibir una afección de glucosa en sangre. La combinación puede ser más eficaz que el tratamiento solo con menos efectos secundarios. Neurofarmacológicamente, la combinación se dirige a los tres principales neurotransmisores, por ejemplo, serotonina, norepinefrina y dopamina. Se pueden usar dosis inferiores de ambos tipos de medicación en el tratamiento de combinación, reduciendo adicionalmente de esta forma la carga global de los efectos secundarios asociados. Se puede añadir insulina, por supuesto, a cualquiera de las anteriores combinaciones con el fin de proporcionar un medio conveniente y fiable de administrar los compuestos deseados a un sujeto mediante los que el sujeto va a recibir la insulina.

La siguiente sección describe diversas composiciones farmacéuticas que pueden ser realizaciones adicionales de las composiciones descritas anteriormente y usarse también en los procedimientos descritos.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación de un agente psicoterapéutico, un antagonista opiáceo y/o insulina, tal como se ha descrito anteriormente, o que comprende una molécula unida, tal como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente, o excipiente fisiológicamente aceptable, o una de sus combinaciones fisiológicamente aceptables.

Se pueden encontrar detalles de algunas realizaciones de las rutas adecuadas de administración y composiciones adecuadas para las mismas en, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos N^{os} 6.110,973, 5.763.493, 5.731.000, 5.541.231, 5.427.798, 5.358.970 y 4.172.896, así como en las patentes enumeradas en la anterior. Como apreciará un experto en la técnica, cualquier procedimiento que sea adecuado para la administración de insulina o para al menos uno de los compuestos puede ser adecuado para la administración de la combinación. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por vía subcutánea, todo en una inyección.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar a un paciente humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas en las que se mezclan con otros principios activos, como en tratamiento de combinación, o con vehículos o excipiente(s) adecuados. Las técnicas para la formulación y la administración de los compuestos de la presente solicitud pueden encontrarse en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18^a edición, 1990, La siguiente discusión con respecto a las composiciones farmacéuticas y procedimientos de administración, se pueden aplicar no solo a los compuestos, sino al total de las composiciones y también a cualquier insulina.

Las rutas adecuadas de administración pueden, por ejemplo, incluir la administración oral, rectal, transmucosal, o intestinal; la administración parenteral, que incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales, o intraoculares. En algunas realizaciones, se puede administrar al menos un componente de la composición mediante una ruta de administración mientras que al menos otro componente de la composición se puede administrar mediante otra ruta de administración. Por ejemplo, se puede administrar insulina mediante inyecciones subcutáneas y se puede administrar un antipsicótico por vía oral.

De forma alternativa, el compuesto y/o la insulina se puede administrar de una manera local más bien que sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en la zona renal o cardíaca, a menudo en una formulación de depósito o de liberación sostenida. Además, se puede administrar el fármaco en un sistema dirigido de administración de fármacos, por ejemplo, en un liposoma revestido con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas se dirigirán a y se capturarán de forma selectiva por el órgano.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar de una manera que sea por sí mismo conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla, disolución, granulación, elaboración de grageas, pulverización, emulsificación, encapsulación, inclusión, o empastillado.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de esta forma de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes

y vehículos auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada es dependiente de la ruta de administración escogida. Pueden usarse cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos según sea adecuado y como se comprenda en la materia, *por ejemplo*, en Remington's Pharmaceutical Sciences, anteriormente.

- 5 Para la inyección, los compuestos de la presente invención y/o la insulina, se pueden formular en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosal, se usan en la formulación penetrantes adecuados para la barrera que se va a permear. Se conocen generalmente en la técnica dichos penetrantes.

10 Para la administración oral, los compuestos y/o la insulina se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que los compuestos y/o la insulina de la presente invención se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, para ingestión oral por un paciente que se va a tratar. Se pueden obtener preparaciones farmacéuticas para uso oral mezclando uno o más excipientes sólidos con una combinación farmacéutica de la presente invención, moliendo opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la
15 mezcla de gránulos, después de añadir vehículos auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos y núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en concreto, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes,
20 tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una de sus sales tal como alginato de sodio. Se contemplan específicamente formas de liberación controlada de las composiciones BMG descritas en el presente documento incluyendo formulaciones de liberación sostenida. Los expertos en la técnica conocen los procedimientos para formular formas de liberación controlada y se pueden aplicar para preparar composiciones BMG de liberación controlada usando experimentación rutinaria notificada por la directriz proporcionada en el presente documento.

25 Se proporciona un revestimiento adecuado a los núcleos de grageas. Para este fin, se pueden usar soluciones concentradas de azúcares, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas, y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Se pueden añadir tintes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

30 Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar de forma oral, incluyendo sublingual, que incluyen cápsulas de encaje rápido, preparadas de gelatina así como cápsulas selladas preparadas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de encaje rápido pueden contener los principios activos en premezcla con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos y/o la insulina se pueden disolver o
35 suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

Para la administración bucal, las composiciones BGM pueden tomar la forma de comprimidos o comprimidos gruesos formulados de manera convencional.

40 Para la administración mediante inhalación, los compuestos y/o la insulina para uso de acuerdo con la presente invención se administran de forma conveniente en la forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, se puede determinar la unidad de dosificación proporcionando una válvula para
45 administrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, *por ejemplo*, gelatina para uso en un inhalador o un insuflador que contenga la mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las composiciones BGM y/o la insulina se pueden formular para la administración parenteral mediante inyección, *por ejemplo*, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar
50 en forma de dosificación unitaria, *por ejemplo*, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones BGM pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos
55 activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos y/o insulina en forma de suspensiones oleosas para inyección según sea adecuado. Los solventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano.

Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos y/o insulina para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

De forma alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógeno, antes del uso.

- 5 Los compuestos y/o la insulina se pueden formular también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, *por ejemplo*, conteniendo bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos y/o la insulina pueden formularse también como una preparación de depósito. Dichas formulaciones a largo plazo se pueden administrar mediante implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados solubles en pequeñas cantidades, por ejemplo, como una sal soluble en pequeñas cantidades.

10 Un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrófobos y/o la insulina de la presente invención es un sistema cosolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. Un sistema cosolvente común usado es un sistema cosolvente VPD, que es una solución de alcohol bencílico al 3 % p/v, del tensioactivo no polar Polisorbato 80 TM al 8 % p/v, y de polietilenglicol 300 al 65 % p/v, llevado hasta el volumen total en alcohol absoluto. Naturalmente, se pueden variar de forma considerable las proporciones de un sistema cosolvente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, se puede variar la identidad de los componentes del cosolvente. Por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en vez de POLYSORBATE 80 TM; se puede variar el tamaño de la fracción de polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden sustituir al polietilenglicol, *por ejemplo*, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir la dextrosa.

15 De forma alternativa, pueden emplearse otros sistemas de administración de compuestos hidrófobos farmacéuticos y/o insulina. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o portadores o portadores de fármacos hidrófobos. Pueden emplearse también determinados solventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido, aunque normalmente, conlleva una mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices impermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas pocas semanas hasta unos 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del agente terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de la proteína.

20 Muchos de los compuestos y/o de la insulina usados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Se pueden formar sales farmacéuticamente compatibles con muchos ácidos, que incluyen ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico. Las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos u otros protónicos que son las correspondientes formas de ácido o base libres.

25 Las posiciones BGM farmacéuticas para uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir su fin previsto. De forma más específica, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de un compuesto o composición eficaz para evitar, estabilizar, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad, el empeoramiento de la enfermedad, o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está plenamente comprendida en las capacidades del experto en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

Dosis y combinaciones

30 Cada médico puede escoger la formulación exacta, la ruta de administración y la dosificación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención a la vista de la afección del paciente. (Véase, por ejemplo, Fingl y col. 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Cap. 1 p. 1). Normalmente, el intervalo de la dosis de la composición administrada al paciente puede estar entre aproximadamente 0,5 a 1000 mg/kg del peso corporal del paciente. La dosificación puede ser una dosis individual o una serie de dos o más dosis administradas en el curso de uno o más días, según sea necesario para el paciente. Señalar que para casi todos los compuestos específicos y la insulina mencionada en la presente divulgación, se han establecido las dosificaciones humanas para el tratamiento de al menos alguna afección. De esta manera, en la mayor parte de ejemplos, la presente invención usará las mismas dosificaciones, o las dosificaciones están entre aproximadamente el 0,1 % y el 500 %, aproximadamente 1 % y aproximadamente 500 %, aproximadamente 10 % y aproximadamente 500 %, aproximadamente 25 % y aproximadamente 500 %, aproximadamente 50 % y aproximadamente 500 %, aproximadamente 100 % y aproximadamente 500 %, aproximadamente 250 % y aproximadamente 500 %, aproximadamente 0,1 % y

aproximadamente 250 %, aproximadamente 1 % y aproximadamente 250 %, aproximadamente 10 % y aproximadamente 250 %, aproximadamente 25 % y aproximadamente 250 %, aproximadamente 50 % y aproximadamente 250 %, aproximadamente 100 % y aproximadamente 250 %, aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 100 %, aproximadamente 1 % y aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % y aproximadamente 100 %, aproximadamente 25 % y aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % y aproximadamente 100 %, aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 50 %, aproximadamente 1 % y aproximadamente 50 %, aproximadamente 10 % y aproximadamente 50 %, aproximadamente 25 % y aproximadamente 50 %, aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 25 %, aproximadamente 10 % y aproximadamente 25 %, aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 10 %, aproximadamente 1 % aproximadamente y 10 %, o aproximadamente 0,1 % y 1 % de la dosificación humana establecida. Cuando no se ha establecido la dosificación humana, como será el caso de compuestos farmacéuticos recientemente descubiertos, se puede inferir una dosificación humana adecuada a partir de los valores de la DE_{50} y la DI_{50} , u otros valores adecuados derivados de los estudios *in vitro* o *in vivo*, como se ha calificado por los estudios de toxicidad y los estudios de eficacia en animales. Para las dosis de insulina, se puede necesitar una cantidad inferior como una dosis unitaria, en algunas realizaciones, debido al efecto de los otros compuestos. Sin embargo, esta dosis inferior puede determinarse fácilmente usando las enseñanzas y procedimientos dados a conocer en el presente documento y el conocimiento de un experto en la técnica.

Como apreciará un experto en la técnica, la cantidad de diversos compuestos (antagonista opiáceo, agente psicoterapéutico), e insulina puede variar dependiendo de la situación concreta. Un experto en la técnica puede determinar las dosis o cantidades exactas a la luz de la presente divulgación.

Puede variar la cantidad de insulina administrada con o en cada composición, dependiendo de las circunstancias concretas en las que se va a usar. En algunas realizaciones, solo se incluye desde una fracción de una unidad (por ejemplo, 0,1-0,2, 0,2-0,3, 0,3-0,4, 0,4-0,5, 0,5-0,6, 0,6-0,7, 0,7-0,8, 0,9-0,99 U) hasta una o dos unidades. Dichos niveles de insulina pueden ser útiles para el tratamiento basal de insulina. La cantidad de compuestos adicionales (por ejemplo, agente psicoterapéutico) se pueden ajustar de acuerdo con esto. En otras realizaciones, la cantidad de insulina es mayor, por ejemplo, 2-5, 5-10, 10-15, o 15-20 U. Por supuesto, la cantidad de insulina que se va a administrar puede depender de la actividad del sujeto, el tamaño y el sexo del sujeto, así como del lapso de tiempo que se supone que la insulina altera el azúcar en sangre del paciente. Adicionalmente, ya que los anteriores compuestos aumentan la sensibilidad a la insulina del sujeto, la cantidad de los anteriores compuestos puede disminuir también la cantidad de insulina a administrar. Por ejemplo, se puede usar un 99-90, 90-80, 80-70, 70-60, 60-50, 50-40, 40-30, 30-20, 20-10, 10-1 % de las anteriores cantidades de insulina dependiendo de la cantidad de los anteriores compuestos usados.

Aunque la dosificación exacta de los compuestos (antagonista opiáceo, agente psicoterapéutico), se determinará sobre una base fármaco por fármaco, en la mayor parte de los casos, se pueden hacer algunas generalizaciones con respecto a la dosificación. El régimen de dosificación diario para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0,1 mg y 6000 mg de cada ingrediente, preferiblemente entre 1 mg y 5000 mg, *por ejemplo*, 25 a 5000 mg o una dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular de cada ingrediente entre 0,01 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 60 mg, *por ejemplo*, 1 a 40 mg de cada ingrediente de las composiciones farmacéuticas de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables calculado como base libre, administrándose la composición 1 a 4 veces al día. De forma alternativa, las composiciones de la presente invención se pueden administrar mediante infusión intravenosa continua, preferiblemente a una dosis de cada ingrediente de hasta 400 mg por día. De esta manera, la dosificación diaria total mediante la administración oral de cada ingrediente estará normalmente en el intervalo de 1 a 2500 mg y la dosificación diaria total mediante la administración parenteral estará normalmente en el intervalo de 0,1 a 400 mg. De forma adecuada, los compuestos se administraran durante un periodo de tratamiento continuo, por ejemplo, durante una semana o más, o durante meses o años. Los ejemplos concretos de cantidades de diversos compuestos que se pueden mezclar con insulina se describen a continuación.

Tal como se ha señalado anteriormente, cualquiera de los anteriores compuestos puede mezclarse adicionalmente con insulina.

La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma del(de los) compuesto(s) y/o la insulina que sean suficientes para mantener los efectos de modulación, o la concentración mínima eficaz (CME). La CME variará para cada compuesto, pero se puede estimar a partir de los datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para conseguir la CME dependerán de las características individuales y de la ruta de administración. Sin embargo, se pueden usar ensayos o bioensayos de HPLC para determinar las concentraciones en plasma.

Se pueden determinar también los intervalos de dosificación usando el valor del CME. Las composiciones deben administrarse usando un régimen que mantenga los niveles en plasma por encima del CME durante un 10-90 % del tiempo, preferiblemente entre un 30-90 % y lo más preferible entre un 50-90 %. El periodo de tiempo relevante no necesita ser el total y puede ser, por ejemplo, durante la alimentación, o durante el sueño.

En los casos de administración local o de captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no

estar relacionada con la concentración en plasma.

La cantidad de la composición administrada será, por supuesto, dependiente del sujeto que se está tratando, del peso del sujeto, de la gravedad de la enfermedad, de la manera de administración y de la opinión del médico a cargo del tratamiento.

5 La composición o los compuestos pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el(los) principio(s) activo(s). El envase puede comprender por ejemplo hojas de metal o de plástico, tales como un envase de tipo blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de las instrucciones de administración. El envase o dispositivo dispensador puede también ir acompañado de un prospecto asociado con el recipiente en la forma prescrita por el organismo gubernamental regulador de la fabricación, el uso, o la venta de los productos farmacéuticos, cuyo prospecto refleja la aprobación del organismo de la forma del fármaco para la administración humana o veterinaria. Dicho prospecto, por ejemplo, puede tener la etiqueta de homologación de la U.S. Food and Drug Administration para la prescripción de fármacos, o tener insertada la homologación del producto. Pueden prepararse también composiciones que comprendan un compuesto de la presente invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible, colocarse en un recipiente adecuado, y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. En algunas realizaciones, el anterior envase o el kit anterior comprende los compuestos (antagonista opiáceo, agente psicoterapéutico) así como insulina. El kit puede contener también un medio para administrar la insulina, tal como una aguja y jeringuilla para la administración subcutánea.

20 Como apreciará un experto en la técnica, cualquiera de los anteriores usos o composiciones que incluyen insulina pueden modificarse de tal manera que no incluyan insulina. Igualmente, cualquiera de los anteriores usos o composiciones que no incluyen insulina pueden modificarse de manera que incluyan insulina si no incluyen ya de manera explícita la insulina. Por ejemplo, aunque la composición farmacéutica que comprende insulina y un potenciador de la actividad α -MSH o el agente psicoterapéutico se pueden administrar a un paciente para inhibir una afección de glucosa en la sangre, un paciente puede obtener ventajas simplemente de la administración del potenciador de la actividad α -MSH, y de esta manera, no existe necesidad de administrar insulina como parte del propio tratamiento. Los procedimientos de administrar las composiciones BGM a un sujeto que se describen en el presente documento pueden comprender obtener una medida del nivel de glucosa en sangre del sujeto. Dichas medidas se pueden llevar a cabo por el sujeto o por otra persona, tal como por un profesional sanitario, usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En una realización, un procedimiento para administrar las composiciones BGM a un sujeto que se describe en el presente documento comprende además ajustar la dosificación de la composición tras obtener la medida del nivel de glucosa en sangre del sujeto. En una realización, un procedimiento para administrar la composición BGM a un sujeto que se describe en el presente documento comprende además proporcionar instrucciones en forma de dieta al sujeto.

35 Una realización proporciona un envase que comprende una composición BGM como se describe en el presente documento, junto con instrucciones que aconsejan al lector vigilar el nivel de glucosa en sangre del receptor previsto de la composición BGM.

Algunas realizaciones de la invención

40 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la inhibición de una afección de glucosa en sangre que comprende un agente psicoterapéutico, y un antagonista opiáceo, o el agente psicoterapéutico y el antagonista opiáceo e insulina.

En una realización, la presente invención se refiere a una composición en la que el antagonista opiáceo comprende naltrexona.

45 En una realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende cualquiera de las anteriores composiciones, en la que la cantidad del(de los) compuesto(s) no es mayor de aproximadamente una cantidad eficaz para aumentar la sensibilidad a la insulina.

En una realización, la presente invención se refiere a una composición en la que el agente psicoterapéutico es bupropion y el antagonista del receptor opiáceo es naltrexona.

50 En una realización, la presente invención se refiere a una composición para la inhibición de una afección de glucosa en sangre que comprende un agente psicoterapéutico y un antagonista del receptor opiáceo, en particular una composición.

en la que el agente psicoterapéutico es bupropion y el antagonista del receptor opiáceo es naltrexona.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes son meramente representativos de diversos aspectos de la presente invención.

Ejemplo de referencia 1: uso de zonisamida:

Se identificaron individuos que tomaban insulina. Se instruyó a cada individuo a tomar un comprimido de 25 mg de zonisamida sobre una base diaria, además del tratamiento con insulina.

5 Se hizo un seguimiento de los individuos durante un periodo de meses. Se recomendó que la dosificación se ajustara de tal manera que cada individuo permaneciera sensible a su dosis de insulina y mantuviera un nivel de glucosa en sangre saludable; de esta manera, los niveles de insulina pueden tener que disminuirse.

10 La dosificación de zonisamida puede estar entre aproximadamente 25 mg a aproximadamente 800 mg por día, generalmente administrados una vez al día o divididos (por ejemplo, de forma igual) en múltiples dosis. Preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg al día, de forma más preferible, la dosis es de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg al día. Sin embargo, puede ser necesario usar dosificaciones alejadas de estos intervalos. Los comprimidos de zonisamida se preparan y se comercializan normalmente en dosis de 25 mg, 50 mg, y 100 mg. La insulina se administra por vía subcutánea en cantidades que varía entre 1-10 unidades.

Ejemplo de referencia 2: uso de topiramato:

15 Se identificaron individuos que tomaban insulina. Se instruyó a cada individuo a tomar un comprimido de 25 mg de topiramato sobre una base diaria, además del tratamiento con insulina.

Se hizo un seguimiento de los individuos durante un periodo de meses. Se recomendó que se ajustara la dosificación de tal manera que permaneciera sensible a su esquema de dosificación actual de insulina.

20 La dosificación de topiramato puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1600 mg, preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg, de forma más preferible de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg. Sin embargo, puede ser necesario usar dosificaciones alejadas de este intervalo.

25 De forma alternativa, tras la administración del topiramato, el esquema de dosificación de la insulina del individuo se redujo en un 10 %. Como esta reducción en la insulina, en combinación con topiramato, no afectó adversamente al individuo, dosis inferiores de insulina serán eficaces para mantener los niveles de azúcar en sangre deseados del individuo y se redujo el riesgo de que el individuo desarrollara resistencia a la insulina.

Ejemplo de referencia 3: combinación de zonisamida y mitrazepina:

Se identificaron individuos que tomaban insulina. Se anotó también el esquema de dosificación de insulina de cada individuo, así como el azúcar en sangre resultante del individuo a partir de las dosis particulares de insulina.

30 Se instruyó a cada individuo a tomar un comprimido de zonisamida sobre una base diaria, además de un comprimido de mitrazepina sobre una base diaria, y el esquema de dosificación de la insulina del individuo se redujo gradualmente en el tiempo. Inicialmente, los fármacos se administraron como sigue: 8 mg de mitrazepina y 64 mg de zonisamida; o 16 mg de mitrazepina y 128 mg de zonisamida, o 32 mg de mitrazepina y 252 mg de zonisamida, generalmente con una relación de mitrazepina/zonisamida de 1:8. Durante un periodo de semanas, el esquema de dosificación de la insulina del individuo se redujo en un 5 %, a continuación un 10, 20, 30, 40, 50 % y así sucesivamente. Durante esta reducción se administraron niveles de insulina, se vigilaron los niveles de azúcar en sangre del individuo. Se continuó la reducción del nivel de insulina hasta que el nivel de azúcar en sangre del individuo dejó de ser seguro. De esta manera, se puede determinar la capacidad de estos compuestos para sensibilizar a un individuo a la insulina, permitiendo al individuo tomar menos insulina.

Si las dosificaciones iniciales no son eficaces, se pueden aumentar.

40 **Ejemplo de referencia 4: combinación de zonisamida y paroxetina:**

Se identificaron los individuos que padecían de resistencia a la insulina. Se determinó la cantidad de insulina administrada al individuo (nivel inicial de insulina) y el impacto resultante de esta insulina sobre el azúcar en sangre del individuo.

45 Se instruyó a cada individuo a tomar un comprimido de zonisamida sobre una base diaria. Además de un comprimido de paroxetina sobre una base diaria además de su dosis normal de insulina. Inicialmente, los fármacos se administraron como sigue: 10 mg de paroxetina, y 60 mg de zonisamida, o 20 mg de paroxetina y 120 mg de zonisamida; o 30 mg de paroxetina y 180 mg de zonisamida, o 40 mg de paroxetina y 240 de zonisamida, generalmente con una relación de paroxetina/zonisamida de 1:6. La cantidad de insulina puede variar, y está generalmente entre aproximadamente 1 unidad y 10 unidades.

50 Se hizo un seguimiento de los individuos durante un periodo de meses. Después de esto, se disminuyó la cantidad de insulina administrada hasta un punto por debajo del nivel inicial de insulina, y más cercano a la cantidad de insulina que se administró al individuo antes de que el individuo padeciera resistencia a la insulina (nivel de resistencia de la insulina pre-insulina). Los niveles de azúcar en sangre del individuo se examinaron a continuación

para determinar si el nivel menor de insulina es todavía eficaz para mantener los niveles de azúcar en sangre del individuo a los niveles deseados. Los anteriores compuestos serán eficaces para invertir la resistencia a la insulina.

Si las dosis iniciales no son eficaces, se pueden aumentar.

Ejemplo de referencia 5: combinación de zonisamida y bupropion:

5 Se identificaron los individuos con riesgo de desarrollar resistencia a la insulina. Se instruyó a cada individuo a tomar un comprimido de 50 mg de zonisamida sobre una base diaria. Además, se instruyó a cada individuo a tomar un comprimido de 250 mg de bupropion sobre una base diaria.

10 Se hizo un seguimiento de los individuos durante un periodo de meses. Se recomendó que la dosificación se ajustara de tal manera que cada individuo mantuviera o redujera su ingesta diaria de insulina para obtener sus niveles de glucosa en sangre deseados.

Si la dosis inicial no es eficaz, entonces se puede aumentar la dosificación de bupropion en intervalos de 20 mg hasta 3000 mg al día. Si la dosificación inicial da como resultado un aumento más rápido en la sensibilidad a la insulina que la velocidad anterior, se puede reducir la dosificación de cada uno de zonisamida o bupropion.

Ejemplo de referencia 8: tratamiento de la diabetes de Tipo 2

15 Se identificó un individuo con diabetes de Tipo 2. Se vigiló el azúcar en sangre del individuo así como la dosis diaria de insulina. Se administraron al individuo 50 mg de zonisamida y 250 mg de bupropion al día. Se midió de nuevo el azúcar en sangre del individuo. La cantidad de insulina administrada al individuo disminuyó de acuerdo con esto para mantener los niveles de azúcar en sangre deseados. Si no existe necesidad de una disminución en la cantidad de insulina (por ejemplo, la dosis anterior del individuo no es demasiado alta), entonces, la cantidad de zonisamida y bupropion se pueden aumentar hasta que se pueda disminuir la cantidad de insulina administrada. Si se requiere, se pueden administrar adicionalmente cantidades suplementarias de insulina al individuo. De esta manera, se puede tratar la diabetes de Tipo 2.

20 Se puede usar este ejemplo para cualquiera de los anteriores compuestos y sus combinaciones para determinar la cantidad y la frecuencia de cada uno de los compuestos que se van a administrar. Esto se puede usar también para tratar y/o inhibir la resistencia a la insulina y la diabetes de Tipo 2.

Ejemplo de referencia 7: combinación de naltrexona y fluoxetina (prueba de tolerancia a la insulina)

30 Se alimentaron ratones (n=3) durante la noche administrándoles a continuación una inyección intraperitoneal (I.P.) de uno de los siguientes: vehículo, fluoxetina (8,5 mg/kg), naltrexona (2,5 mg/kg) o fluoxetina + naltrexona (8,5 mg/kg de fluoxetina, 2,5 mg/kg de naltrexona). Se llevó a cabo una determinación del valor inicial de la glucosa en sangre dos horas después de la inyección. A continuación se administró a los ratones una inyección I.P. normalizada de insulina. Se realizó posteriormente un seguimiento de los niveles de glucosa en sangre durante dos horas (a los 15 min, 30 min, 1 h y 2 h). Se resumieron los resultados en las Tablas 1-4 para el vehículo, la fluoxetina, naltrexona y naltrexona + bupropion, respectivamente. Los niveles de glucosa están en mg/dl.

Tabla 1 – vehículo

Valor inicial	15 min	30 min	1 h	2 h
126	76	85	89	187
123	79	96	112	137
139	78	72	96	143

35

Tabla 2 - fluoxetina

Valor inicial	15 min	30 min	1 h	2 h
135	63	93	118	228
161	82	90	138	169
145	84	80	89	189

Tabla 3 - naltrexona

Valor inicial	15 min	30 min	1 h	2 h
137	68	84	106	181
111	62	82	80	175
134	65	81	127	186

Tabla 4 – naltrexona + fluoxetina

Valor inicial	15 min	30 min	1 h	2 h
148	34	56	71	Sin determinar
102	33	97	91	95
120	34	57	81	78

5 Los datos muestran que, a estas dosificaciones, ni la fluoxetina ni la naltrexona solas tuvieron un efecto sobre la tolerancia a la insulina comenzando 2 horas después de la inyección debido a que los niveles de glucosa en ratones inyectados con cualquiera de estos compuestos no difieren de los que tienen los ratones inyectados con vehículo en cada punto temporal ensayado. Sin embargo, la combinación de fluoxetina y naltrexona tuvo un efecto significativo sobre la resistencia a la insulina debido a que los niveles de glucosa fueron significativamente inferiores después de dos horas en comparación con ratones a los que se administró cualquiera de los compuestos solo. De esta manera, esta combinación fue eficaz para inhibir la resistencia a la insulina.

Ejemplo 1: Combinación de naltrexona y bupropion (prueba de tolerancia a la insulina)

Se llevó a cabo el mismo estudio descrito en el Ejemplo 7, excepto en que los ratones (n=12) se trataron con vehículo, naltrexona (3 mg/kg), bupropion (50 mg/kg) o naltrexona (3 mg/kg) + bupropion (50 mg/kg). Se calcularon las áreas totales bajo la curva (ABC) basándose en los niveles de glucosa en cada punto temporal para cada ratón. ABS es el sumatorio de los niveles de glucosa observados en cada punto temporal. Los valores de ABC para cada ratón fueron (ND = sin determinar):

Vehículo: 13575, 10485, ND, 12038, 9353, 9990, 8160, ND, 14258, 10883, 12555 y 10065 (promedio = 11136,2)

Bupropion: 13613, 9083, 11438, ND, 14003, 9668, 8003, 10725, 8715, 8715, 12038, 11280 (promedio = 10661,91, que es del 95,7 % del ABC del vehículo, que representa un 4,3 % de disminución en el ABC).

20 Naltrexona: 11445, ND, 7208, 14783, 7215, 13058, 10493, 9045, 8003, 10193, 10763, 15990 (promedio = 10745,09, que es un 96,5 % del ABC del vehículo, que representa un 3,5 % de disminución en el ABC).

Naltrexona + Bupropion: 7740, 7680, 12300, 8685, ND, 8775, ND, 8550, 12300, 8625, ND, ND (promedio = 9331,875, que es un 83,8 % del ABC del vehículo, que representa un 16,2 % de disminución en el ABC).

25 De esta manera, la administración de bupropion y naltrexona presentó un efecto sinérgico en la inhibición de la resistencia a la insulina en comparación con cualquier compuesto administrado solo. Debido a que la naltrexona dio como resultado una disminución del 3,5 % y que el bupropion dio como resultado una disminución del 4,3 %, pudiera esperarse que la administración simultánea redujera la ABC en un 7,8 %. De hecho, el efecto observado fue dos veces el efecto esperado en ratones.

Ejemplo de referencia 8: Combinación de olanzapina y zonisamida (prueba de tolerancia a la insulina)

30 Se usaron ratas Sprague-Dawley hembra, que pesaban aproximadamente 235 gramos al inicio del experimento. Se adiestraron para recibir inyecciones simuladas, usando vehículo de zonisamida durante 2 semanas antes del inicio del estudio. Con anestesia de isoflurano, se implantaron por vía subcutánea minibombas osmóticas Alzet (2ml2), entre los omoplatos. Las ratas se devolvieron posteriormente a sus jaulas después de la recuperación. Las minibombas administraron 5 µl por hora durante 14 días. Se disolvió la olanzapina en ácido láctico al 1,5 % en dH₂O, se disolvió la zonisamida en DMSO al 10 %, EtOH al 13,4 %, PPG al 20,1 %, y solución salina al 66,5 %. La dosis de olanzapina fue de 1,75 mg/día. Los animales se alojaron individualmente y se les suministró pienso de laboratorio normalizado. Se registraron el alimento consumido y los pesos de los animales cada día. Se incluyeron 5 animales en el grupo del control (vehículo), 5 animales en el grupo solo con zonisamida, 5 animales en el grupo solo con olanzapina, y 6 animales en el grupo con olanzapina + zonisamida.

40 Se permitió a las ratas recuperarse después del implante de la bomba, y a continuación recibieron inyecciones diarias de 26 mg/kg de zonisamida. Se extrajo la sangre mediante punción de la vena safena 13 días después del implante de olanzapina, 6 días después se iniciaron las inyecciones de zonisamida dos veces al día y se midieron los niveles de glucosa en sangre mediante un medidor de glucosa manipulado manualmente (Roche Accucheck, Advantage) con tiras de glucosa. Se muestran a continuación los resultados (Tabla 5).

45

Tabla 5 – olanzapina + zonisamida

Vehículo	Promedio
mg/dl de glucosa en sangre	99,2
1,75 mg/día de olanzapina	Promedio
mg/dl de glucosa en sangre	120,4
26 mg/kg de zonisamida	Promedio
mg/dl de glucosa en sangre	117,6

Vehículo	Promedio
Olanzapina + zonisamida	Promedio
mg/dl de glucosa en sangre	97,66667

5 De esta manera, mientras que cualquier compuesto administrado solo dio como resultado un aumento de la resistencia a la insulina (niveles elevados de glucosa), la administración simultánea de olanzapina y zonisamida inhibió la resistencia a la insulina y dio como resultado niveles de glucosa en sangre similares a los animales tratados con vehículos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un primer compuesto y un segundo compuesto en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección de glucosa en sangre **caracterizada por** la resistencia a la insulina en un sujeto, en el que dicho primer compuesto es bupropion o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y dicho segundo compuesto es un antagonista opiáceo.
2. El uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que dicho segundo compuesto es un antagonista opiáceo seleccionado entre el grupo que consiste en naltrexona, naloxona, nalmefeno, nalorfina, alvimopan, buprenorfina, lofexidina, norbinaltorfimina, metilnaltrexona, pentacozina, propiram, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 3. El uso de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que dicho antagonista opiáceo es naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
4. El uso de acuerdo con la Reivindicación 3, en el que al menos uno de dicho bupropion o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y dicha naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es una formulación de liberación sostenida.
- 15 5. El uso de acuerdo con la Reivindicación 4, en el que cada uno de dicho bupropion o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y dicha naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es una formulación de liberación sostenida.
6. El uso de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho primer compuesto se administra a dicho sujeto por separado de dicho segundo compuesto.
- 20 7. El uso de acuerdo a una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho primer compuesto y dicho segundo compuesto están en una forma de dosificación oral individual.
8. El uso de acuerdo con la Reivindicación 7, en el que dicha forma de dosificación oral individual está en la forma de un comprimido, una píldora o una cápsula.
9. El uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho medicamento comprende además insulina.