

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 969**

51 Int. Cl.:

A61K 31/549 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 9/36 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 9/58 (2006.01)
A61K 9/62 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2005 E 11184285 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2404605**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas de activadores del canal de potasio de ATP y usos de las mismas**

30 Prioridad:

25.08.2004 US 604085 P
03.11.2004 US 624219 P
22.02.2005 US 654571 P
06.04.2005 US 668912 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2015

73 Titular/es:

ESSENTIALIS, INC. (100.0%)
7915 Corte Cardo
Carlsbad, CA 92009, US

72 Inventor/es:

COWEN, NEIL M. y
KASHKIN, KENNETH B.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 539 969 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

Formulaciones farmacéuticas de activadores del canal de potasio de ATP y usos de las mismas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de activadores del canal de potasio de ATP (K_{ATP}) y a su uso para el tratamiento de varias enfermedades y afecciones tales como la diabetes y la obesidad.

10 **Antecedentes de la invención**

La siguiente descripción de los antecedentes de la invención se proporciona simplemente como ayuda en la comprensión de la invención y no es una admisión de que describa o constituya la técnica anterior de la invención.

15 Los canales de potasio sensibles al ATP (K_{ATP}) juegan unos papeles importantes en varios tejidos mediante el acoplamiento del metabolismo celular a la actividad eléctrica. El canal de K_{ATP} ha sido identificado como un complejo octamérico de dos proteínas no relacionadas, que se ensamblan en una estequiometría de 4:4. La primera es una subunidad formadora de poro, la Kir6.x, que forma interiormente un canal rectificado de K^+ ; la segunda es un transportador de ABC (casete de unión al ATP), también conocido como receptor de sulfonilurea (SURx) (Babenko, *et al.*, Annu. Rev. Physiol., 60: 667 - 687 (1998)). La subunidad formadora de poro Kir6.x es común en muchos tipos de canales de K_{ATP} , y tiene dos posibles dominios (identificados como TM1 y TM2), que están unidos por un bucle de poro (H5). La subunidad que comprende el receptor de SUR incluye múltiples dominios periféricos de membrana y dos pliegues de unión de nucleótidos.

25 Según su localización tisular, los canales de K_{ATP} existen en diferentes isoformas o subespecies resultantes del ensamblaje de la subunidades SUR y Kir en múltiples combinaciones. La combinación de las subunidad SUR1 con la Kir6.2 (SUR1/Kir6.2) normalmente forma los canales de K_{ATP} de tipo linfocitos B de los adipocitos y pancreáticos, mientras que las combinaciones SUR2A/Kir6.2 y SUR2B/Kir6.2 o Kir6.1 normalmente forman los canales de K_{ATP} de tipo cardiaco y de tipo muscular liso, respectivamente (Babenko, *et al.*, Annu. Rev. Physiol., 60: 667 - 687 (1998)).
30 También hay evidencias de que el canal puede incluir subunidades Kir2.x. Esta clase de canales de potasio es inhibida por el ATP intracelular y activada por los difosfatos de nucleósido intracelulares. Dichos canales de K_{ATP} unen el estado metabólico de las células con el potencial de la membrana plasmática, y de esta forma juegan un papel clave en la regulación de la actividad celular. En la mayoría de las células excitatorias, los canales de K_{ATP} están cerrados en las condiciones fisiológicas normales y abiertos cuando el tejido está comprometido metabólicamente (por ejemplo, cuando falla la proporción (ATP:ADP)). Esto promueve la salida de K^+ y la hiperpolarización celular, evitando así la apertura de los canales de Ca^{2+} operados por voltaje (VOCs). (Prog Res Research, (2001) 31: 77 - 80).

40 Los activadores de los canales de potasio (PCOs o KCOs) (también denominados activadores de canal o agonistas de canal), son un grupo estructuralmente diverso de compuestos sin ningún farmacóforo aparente común que relacione su capacidad para antagonizar la inhibición de los canales de K_{ATP} por parte de los nucleótidos intracelulares. El diazóxido es un PCO que estimula los canales de K_{ATP} en las células β pancreáticas (véase Trube, *et al.*, Pfluegers Arch kEur J Physiol, 407, 493 - 99 (1986)). El pinacidilo y la cromacalima son PCOs que activan los canales de potasio del sarcolema (véase Escande, *et al.*, Biochem Biophys Res Commun, 154, 620 - 625 (1988); Babenko, *et al.*, J Biol Chem, 275 (2), 717 - 720 (2000)). Se ha demostrado que la sensibilidad al diazóxido reside entre el 6^º y hasta el 11^º dominios transmembranales predichos (TMD6-11) y el pliegue de unión de nucleótidos (NBF1) de la subunidad SUR1.

50 El diazóxido, que es un derivado no diurético de la benzotiadiazina con la fórmula 1,1-dióxido de 7-cloro-3-metil-2H-1,2,4-benzotiadiazina (fórmula empírica $C_8H_7ClN_2O_2S$), se comercializa en tres formulaciones distintas para el tratamiento de dos indicaciones patológicas diferentes; 1) urgencias hipertensivas, y 2) estados hipoglucémicos hiperinsulinémicos. Las urgencias hipertensivas se tratan con Hyperstat IV, una formulación acuosa de diazóxido para uso intravenoso ajustada a un pH de 11,6 con hidróxido de sodio. El Hyperstat IV se administra en forma de una dosis en bolo en una vena periférica para el tratamiento de la hipertensión maligna o de una sobredosis de sulfonilurea. En este uso, el diazóxido actúa abriendo los canales de potasio en el músculo liso vascular, estabilizando el potencial de membrana en el nivel de reposo y evitando la contracción del músculo liso vascular.

60 Los estados hipoglucémicos hiperinsulinémicos se tratan con Proglycem, una versión farmacéutica oral del diazóxido útil para su administración a bebés, niños y adultos. Está disponible en forma de una suspensión oral con sabor a chocolate con menta, que incluye un 7,25 % de alcohol, sorbitol, aroma de crema de chocolate, propilenglicol, silicato de aluminio y magnesio, carboximetil celulosa sodio, aroma de menta, benzoato de sodio, metilparabeno, ácido clorhídrico para ajustar el pH, poloxámero 188, propilparabeno y agua. El diazóxido también está disponible en forma de una cápsula con 50 o 100 mg de diazóxido que incluye lactosa y estearato de magnesio.

65 Se han ensayado varias formulaciones experimentales de diazóxido en seres humanos y en animales. Estas incluyen una solución oral ensayada en estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos, y una formulación en

comprimidos en desarrollo como antihipertensor, pero nunca se han comercializado (véase Calesnick, *et al.*, J. Pharm. Sci. 54: 1277 - 1280 (1965); Reddy, *et al.*, AAPS Pharm Sci Tech 4 (4): 1 - 98, 9 (2003); Patente de EE.UU. 6.361.795).

5 Las formulaciones orales actuales de diazóxido están etiquetadas para una dosificación de dos o tres veces al día a unos intervalos de 8 o de 12 horas. La mayoría de los pacientes que reciben diazóxido lo toman tres veces al día. Las formulaciones comerciales experimentales de diazóxido se caracterizan por una rápida liberación del fármaco después de la ingestión, con una liberación completa en aproximadamente 2 horas.

10 Las formulaciones orales actuales de diazóxido en uso terapéutico dan como resultado un abanico de efectos secundarios adversos que incluyen dispepsia, náuseas, diarrea, retención de líquidos, edema, reducción en las tasas de excreción de sodio, cloruro y ácido úrico, hiperglucemia, vómitos, dolor abdominal, oclusión intestinal, taquicardia, palpitaciones y dolor de cabeza (véase el prospecto actual del Proglidem). El tratamiento oral con diazóxido se usa en individuos que experimentan una enfermedad grave en la que el fracaso en el tratamiento oral
15 como resultado una significativa morbilidad y mortalidad. Los efectos secundarios adversos de la administración oral son tolerados porque los beneficios del tratamiento son sustanciales. El perfil de efectos secundarios adversos del diazóxido oral limita la actividad del fármaco en el tratamiento de pacientes obesos a una dosis en el intervalo indicado de entre 3 y 8 mg/kg al día.

20 Se ha notificado el efecto del diazóxido en modelos animales de diabetes y de obesidad (por ejemplo, en ratas Zucker obesas y delgadas). Véase, por ejemplo, Alemzadeh *et al.* (Endocrinology 133: 705 - 712 (1993)), Alemzadeh *et al.* (Metabolism 45: 334 - 341 (1996)), Alemzadeh *et al.* (Endocrinology 140: 3197 - 3202 (1999)), Stanridge *et al.* (FASEB J 14: 455 - 460 (2000)), Alemzadeh *et al.* (Med Sci Monit 10 (3): BR53 - 60 (2004)), Alemzadeh y Tushaus (Endocrinology 145 (12): 3476 - 3484 (2004)), Aizawa *et al.* (J of Pharma Exp Ther 275 (1): 194 - 199 (1995)), y
25 Surwit *et al.* (Endocrinology 141: 3630 - 3637 (2000)).

Se ha notificado el efecto del diazóxido en seres humanos con obesidad o con diabetes. Véase, por ejemplo, Wigand y Blackard (Diabetes 28 (4): 287 - 291 (1979); evaluation of diazoxide on insulin receptors), Ratzmann *et al.* (Int J Obesity 7 (5): 453 - 458 (1983); glucosa tolerance and insulin sensitivity in moderately obese patients), Marugo
30 *et al.* (Boll Spec It Biol Sper 53: 1860 - 1866 (1977); moderate doses diazoxide treatment on weight loss in obese patients), Alemzadeh *et al.* (J Clin Endocr Metab 83: 1911 - 1915 (1998); low doses diazoxide treatment on weight loss in obese hiperinsulinemic patients), Guldstrand *et al.* (Diabetes and Metabolism 28: 448 - 456 (2002); diazoxide in obese type II diabetic patients), Ortqvist *et al.* (Diabetes Care 27 (9): 2191 - 2197 (2004); beta-cell function measured by circulating C-peptide in children at clinical onset of type I diabetes), Bjork *et al.* (Diabetes Care 21 (3):
35 427 - 430 (1998); effect of diazoxide on residual insulin secretion in adult type I diabetes patients), y Qvigstad *et al.*, (Diabetic Medicine 21: 73 - 76 (2004)).

La Patente de EE.UU. Nº 5.284.845 describe un método para normalizar los niveles sanguíneos de glucosa y de insulina en un individuo que muestra unos niveles sanguíneos en ayunas normales de glucosa y de insulina, y que
40 muestra, en una prueba de tolerancia a la glucosa oral, unos niveles de glucosa elevados y al menos una anomalía en el nivel de insulina elegida de entre el grupo que consiste en un retraso en el pico de insulina, un pico de insulina exagerado y un pico secundario de insulina elevado. De acuerdo con esta referencia, el método incluye la administración de diazóxido en una cantidad de desde aproximadamente 0,4 hasta aproximadamente 0,8 mg/kg de peso corporal antes de cada comida en una cantidad eficaz para normalizar los niveles sanguíneos de glucosa y de
45 insulina.

La Patente de EE.UU. Nº 6.197.765 describe la administración de diazóxido para el tratamiento del síndrome X y de las complicaciones resultantes, que incluyen hiperlipidemia, hipertensión, obesidad central, hiperinsulinemia y una
50 alteración en la intolerancia a la glucosa. De acuerdo con esta referencia, el diazóxido interfiere en la función de los islotes pancreáticos anulando la secreción endógena de insulina, lo que da como resultado un estado de deficiencia de insulina y unos elevados niveles sanguíneos de glucosa equivalentes a los de los pacientes diabéticos que dependen de la administración exógena de insulina para la normalización de sus niveles sanguíneos de glucosa.

La Patente de EE.UU. Nº 2.986.573 describe el diazóxido y sales de metales alcalinos para el tratamiento de la
55 hipertensión.

La Patente de EE.UU. Nº 5.629.045 describe el diazóxido para su administración tópica oftálmica.

El documento WO 98/10786 describe el uso del diazóxido en el tratamiento del síndrome X, incluyendo la obesidad
60 asociada al mismo.

La Publicación de Patente de EE.UU. nº 2003/0035106 describe compuestos que contienen diazóxido para la
reducción en el consumo de alimentos que contienen grasas.

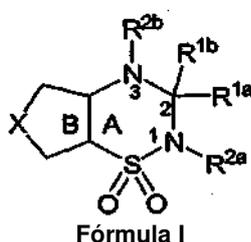
65 La Publicación de Patente de EE.UU. nº 2004/0204472 describe el uso de un inhibidor de la Cox-2 más diazóxido en el tratamiento de obesidad.

La Publicación de Patente de EE.UU. n° 2002/0035106 describe el uso de activadores del canal de K_{ATP} que incluyen diazóxido y sales metálicas para la reducción del consumo de alimentos que contienen grasas.

Sumario de la invención

5 En este documento se proporcionan formulaciones farmacéuticas de activadores del canal de K_{ATP} y su uso para el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones que incluyen la diabetes y la obesidad. Dichas formulaciones se caracterizan por ser biodisponibles. Un activador del canal de K_{ATP} según se usa en este documento tiene una cualquiera o más de las siguientes propiedades: (1) activación de los canales de potasio SUR1/Kir6.2; (2) unión a la subunidad SUR1 de los canales de K_{ATP} ; y (3) inhibición de la liberación de insulina inducida por glucosa después de la administración del compuesto *in vivo*. Preferiblemente, los activadores del canal de K_{ATP} son activadores del canal de K_{ATP} que tienen las tres propiedades. Los activadores del canal de K_{ATP} como se han definido anteriormente tienen preferiblemente la estructura de los compuestos de las Fórmulas I - VII, según se establecen a continuación.

15 Los activadores del canal de K_{ATP} definidos por las Fórmulas I son como sigue:

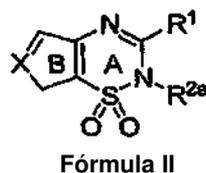


en la que:

20 R^{1a} y R^{1b} , cuando están presentes, se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino y amino sustituido;
 R^{2a} y R^{2b} , cuando están presentes, se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;
 25 X es una cadena de 1, 2 o 3 átomos, en la que cada átomo se selecciona independientemente entre carbono, azufre y nitrógeno, y cada átomo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi inferior sustituido, amino y amino sustituido;
 30 en la que los anillos A y B son cada uno independientemente saturados, monoinsaturados, poliinsaturados o aromáticos; y todos los bioequivalentes incluyendo las sales, los profármacos y los isómeros de los mismos.

En algunas formas de realización en particular, los compuestos de Fórmula I pueden incluir un doble enlace entre cualquiera de las posiciones 1 y 2 o 2 y 3 del Anillo A. Cuando hay presente un doble enlace entre las posiciones 1 y 2 del Anillo A, R^{2a} está ausente y uno de R^{1a} y R^{1b} está ausente. Cuando hay presente un doble enlace entre las posiciones 2 y 3 del Anillo A, R^{2b} está ausente y uno de R^{1a} y R^{1b} está ausente. En una forma de realización preferida, R^{1a} y R^{1b} no son amino. En otra forma de realización preferida, el Anillo B no incluye ningún heteroátomo.

Los activadores del canal de K_{ATP} definidos por las Fórmulas II, que son un subgénero de la Fórmula I, son como sigue:



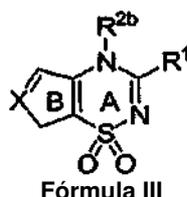
en la que:

45 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino y amino sustituido;
 R^{2a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;
 X es una cadena de 1, 2 o 3 átomos, en la que cada átomo se selecciona independientemente entre carbono, azufre y nitrógeno, y cada átomo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi inferior sustituido, amino y amino sustituido; en la que el anillo B es saturado, monoinsaturado, poliinsaturado o aromático; y todos los bioequivalentes incluyendo las sales, los profármacos y los isómeros de los mismos.

En algunas formas de realización en particular de la Fórmula II, X es $C(R^a)C(R^b)$, en la que R^a y R^b se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido,

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido, amino, sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, y similares. En algunas formas de realización adicionales, R^a y R^b se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, oxi sustituido, tiol sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, sulfinito, sulfonilo, sulfinito sustituido, sulfonilo sustituido, sulfonilamino sustituido, amino sustituido, amina sustituida, alquilsulfinito, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, y similares. En una forma de realización preferida, R^1 no es amino. En otra forma de realización preferida, el Anillo B no incluye ningún heteroátomo.

Los activadores del canal de K_{ATP} definidos por las Fórmulas III, que son un subgénero de la Fórmula I, son como sigue:



en la que:

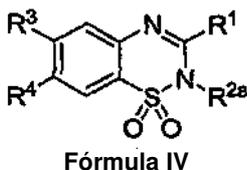
R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino y amino sustituido;

R^{2b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

X es una cadena de 1, 2 o 3 átomos, en la que cada átomo se selecciona independientemente entre carbono, azufre y nitrógeno, y cada átomo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi inferior sustituido, amino y amino sustituido; en la que el anillo B es saturado, monoinsaturado, poliinsaturado o aromático; y todos los bioequivalentes incluyendo las sales, los profármacos y los isómeros de los mismos.

En algunas formas de realización en particular de la Fórmula III, X es $C(R^a)C(R^b)$, en la que R^a y R^b se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido, amino, sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, y similares. En algunas formas de realización adicionales, R^a y R^b se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, oxi sustituido, tiol sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, sulfinito, sulfonilo, sulfinito sustituido, sulfonilo sustituido, sulfonilamino sustituido, amino sustituido, amina sustituida, alquilsulfinito, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, y similares. En una forma de realización preferida, R^1 no es amino. En otra forma de realización preferida, el Anillo B no incluye ningún heteroátomo.

Los activadores del canal de K_{ATP} definidos por las Fórmulas IV, que son un subgénero de la Fórmula I, son como sigue:



en la que:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, amino y amino inferior sustituido;

R^{2a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino y amino sustituido;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino y amino sustituido;

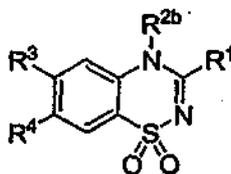
y todos los bioequivalentes incluyendo las sales, los profármacos y los isómeros de los mismos.

En algunas formas de realización en particular de la Fórmula IV, R^1 es un alquilo inferior, (preferiblemente etilo o metilo); R^{2a} es hidrógeno; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente halógeno.

En una forma de realización preferida de la Fórmula IV, R^1 no es amino.

En otra forma de realización de la Fórmula IV, R^1 es metilo; R^{2a} es hidrógeno; R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido; y R^4 es cloro.

Los activadores del canal de K_{ATP} definidos por las Fórmulas V, que son un subgénero de la Fórmula I, son como sigue:



Fórmula V

5 en la que:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, amino y amino inferior sustituido;

R^{2b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

10 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino y amino sustituido;

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino y amino sustituido;

15 y todos los bioequivalentes incluyendo las sales, los profármacos y los isómeros de los mismos.

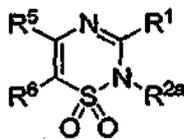
En algunas formas de realización en particular de la Fórmula V, R^1 es un alquilo inferior, (preferiblemente etilo o metilo); R^{2b} es hidrógeno; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente halógeno.

20 En una forma de realización preferida de la Fórmula V, R^1 no es amino.

En otra forma de realización de la Fórmula V, R^1 es metilo; R^{2b} es hidrógeno; R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido; y R^4 es cloro.

25

Los activadores del canal de K_{ATP} definidos por las Fórmulas VI son como sigue:



Fórmula VI

en la que:

30

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino y amino inferior sustituido, o R^1 puede cooperar con R^5 o con R^6 para formar un anillo adicional;

R^{2a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

35 R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, sulfonilo, aminosulfonilo y sulfonilamino, o R^5 puede cooperar con R^1 o con R^6 para formar un anillo adicional;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, sulfonilo, aminosulfonilo y sulfonilamino, o R^6 puede cooperar con R^1 o con R^5 para formar un anillo adicional; en el que el anillo formado por la cooperación de R^1 y R^5 , o de R^1 y R^6 , o de R^5 y R^6 es saturado, monoinsaturado, poliinsaturado o aromático;

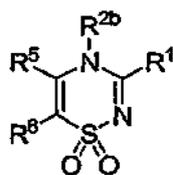
40 en el que el anillo formado por la cooperación de R^1 y R^5 , o de R^1 y R^6 , o de R^5 y R^6 está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, sulfonilo, aminosulfonilo y sulfonilamino;

45 y todos los bioequivalentes incluyendo las sales, los profármacos y los isómeros de los mismos.

En una forma de realización preferida, R^1 no es un sustituyente amino.

50 En otra forma de realización de la Fórmula VI, R^5 y R^6 se combinan para formar un anillo de 6 miembros. En otra forma de realización, R^5 y R^6 se combinan para formar un anillo de 6 miembros en el que hay presente al menos un nitrógeno. Preferiblemente, el anillo formado por R^5 y R^6 no incluye ningún heteroátomo.

Los activadores del canal de K_{ATP} definidos por las Fórmulas VII son como sigue:



Fórmula VII

en la que:

- 5 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino y amino inferior sustituido, o R^1 puede cooperar con R^5 o R^6 para formar un anillo adicional;
- 10 R^{2b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;
- R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, sulfonilo, aminosulfonilo y sulfonilamino, o R^5 puede cooperar con R^1 o R^6 para formar un anillo adicional;
- 15 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, sulfonilo, aminosulfonilo y sulfonilamino, o R^6 puede cooperar con R^1 o R^5 para formar un anillo adicional; en el que el anillo formado por la cooperación de R^1 y R^5 , o de R^1 y R^6 , o de R^5 y R^6 es saturado, monoinsaturado, poliinsaturado o aromático;
- 20 en el que el anillo formado por la cooperación de R^1 y R^5 , o de R^1 y R^6 , o de R^5 y R^6 está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, sulfonilo, aminosulfonilo y sulfonilamino;
- y todos los bioequivalentes incluyendo las sales, los profármacos y los isómeros de los mismos.

En una forma de realización preferida, R^1 no es un sustituyente amino.

- 25 En otra forma de realización de la Fórmula VI, R^5 y R^6 se combinan para formar un anillo de 6 miembros. En otra forma de realización, R^5 y R^6 se combinan para formar un anillo de 6 miembros en el que hay presente al menos un nitrógeno. Preferiblemente, el anillo formado por R^5 y R^6 no incluye ningún heteroátomo.

- 30 Salvo que se indique de otro modo, debe entenderse que la referencia en esta solicitud a los activadores del canal de K_{ATP} se refiere a los activadores del canal de K_{ATP} con una o más, y preferiblemente las tres siguientes propiedades: (1) activación de los canales de potasio SUR1/Kir6.2; (2) unión a la subunidad SUR1 de los canales de K_{ATP} ; y (3) inhibición de la liberación de insulina inducida por glucosa después de la administración del compuesto *in vivo*. Dichos activadores del canal de K_{ATP} tienen preferiblemente la estructura de cualquiera de los compuestos de Fórmula I - VII, o más preferiblemente de Fórmula I - VII, en las que R^1 no es amino y también en las que el anillo B o su equivalente no incluye ningún heteroátomo, o más preferiblemente, cualquiera de los compuestos de Fórmula II o III o más preferiblemente, cualquiera de los compuestos de Fórmula II o III en los que R^1 no es amino y también en los que el anillo B o su equivalente no incluye ningún heteroátomo, o más preferiblemente, la estructura es diazóxido. También se contemplan las variantes estructurales o los bioequivalentes de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I - VII tales como los derivados, las sales, los profármacos o los isómeros. Otros activadores del canal de K_{ATP} que se contemplan para su uso en este documento incluyen BPDZ62, BPDZ 73, NN414, BPDZ 154.

- 40 El análisis *in vitro* de la liberación de insulina inducida por glucosa a través de los activadores del canal de K_{ATP} puede ser determinado mediante el uso de islotes de rata según estipulan De Tullio, *et al.*, J. Med. Chem., 46: 3342 - 3353 (2003) o mediante el uso de islotes humanos, según estipulan Bjorklund, *et al.*, Diabetes, 49: 1840 - 1848 (2000).

- 45 En este documento se proporcionan formulaciones, tales como formulaciones farmacéuticas de liberación controlada, de activadores del canal de K_{ATP} y de bioequivalentes de los mismos. En una forma de realización, las formulaciones de liberación controlada están formuladas para su administración oral. Dichas formulaciones contienen, en una única dosis de administración, entre 10 y 100 mg, entre 25 y 100 mg, entre 100 y 200 mg, entre 200 y 300 mg, entre 300 y 500 mg o entre 500 y 2.000 mg de los activadores del canal de K_{ATP} . En ciertas formas de realización, la dosis de los activadores del canal de K_{ATP} contenidos en una formulación puede ser determinada basándose en el peso del paciente al que se van a administrar, es decir, la formulación puede contener en una única dosis de administración entre 0,1 - 20 mg del activador del canal de K_{ATP} por kg de peso corporal del paciente, o entre 0,1 - 0,5 mg del activador del canal de K_{ATP} por kg de peso corporal del paciente; o entre 0,5 - 1 mg del activador del canal de K_{ATP} por kg de peso corporal del paciente; o entre 1 - 2 mg del activador del canal de K_{ATP} por kg de peso corporal del paciente, o entre 2 - 5 mg del activador del canal de K_{ATP} por kg de peso corporal del paciente, o entre 5 - 10 mg del activador del canal de K_{ATP} por kg de peso corporal del paciente, o entre 10 - 15 mg del activador del canal de K_{ATP} por kg de peso corporal del paciente, o entre 15 - 20 mg del activador del canal de K_{ATP} por kg de peso corporal del paciente.

60

También se proporcionan en este documento formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen activadores del canal de K_{ATP} obtenidos mediante al menos uno de los siguientes: (a) una reducción del tamaño de partícula que implica una conminución, un secado por pulverización u otras técnicas de micronizado, (b) el uso de una sal farmacéutica del activador del canal de K_{ATP} , (c) el uso de una resina de intercambio iónico, (d) el uso de complejos de inclusión, por ejemplo, ciclodextrina, (e) una compactación del activador del canal de K_{ATP} con un agente solubilizante, incluyendo hipromelosa de baja viscosidad, metil celulosa de baja viscosidad o un excipiente de funcionamiento similar, o combinaciones de los mismos, (f) una asociación del activador del canal de K_{ATP} con una sal antes de la formulación, (g) el uso de una dispersión sólida del activador del canal de K_{ATP} , (h) el uso de un sistema autoemulsionante, (i) la adición de uno o más tensioactivos a la formulación, (j) el uso de nanopartículas, o (k) combinaciones de estas metodologías.

Adicionalmente se proporcionan en este documento formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen activadores del canal de K_{ATP} que incluyen al menos un componente que inhibe sustancialmente la liberación del activador del canal de K_{ATP} desde la formulación hasta después de su tránsito gástrico. Según se usa en este documento, "inhibe sustancialmente" significa que se libera menos del 15 %, más preferiblemente al menos se libera menos del 10 %, o más preferiblemente al menos se libera menos del 5 % del fármaco desde la formulación durante el transporte gástrico. La liberación puede medirse mediante un ensayo estándar de disolución gástrica *in vitro* basado en la USP en un aparato de disolución calibrado (Farmacopea de los Estados Unidos, Capítulo 711 (2005)).

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas orales de activadores del canal de K_{ATP} que incluyen al menos un componente que inhibe sustancialmente la liberación del activador del canal de K_{ATP} desde la formulación hasta después de su tránsito gástrico. La inhibición sustancial de la liberación de fármaco durante su tránsito gástrico se consigue mediante la inclusión de un componente en la formulación elegido de entre el grupo que consiste en: (a) un polímero o un copolímero sensible al pH aplicado en forma de un recubrimiento por compresión sobre un comprimido, (b) un polímero o un copolímero sensible al pH aplicado en forma de una película fina sobre un comprimido, (c) un polímero o un copolímero sensible al pH aplicado en forma de una película fina en un sistema de encapsulación, (d) un polímero o un copolímero sensible al pH aplicado a micropartículas encapsuladas, (e) un polímero o un copolímero insoluble en agua aplicado en forma de un recubrimiento por compresión sobre un comprimido, (f) un polímero o un copolímero insoluble en agua aplicado en forma de una película fina sobre un comprimido, (g) un polímero insoluble en agua aplicado en forma de una película fina en un sistema de encapsulación, (h) un polímero insoluble en agua aplicado a micropartículas, (i) la incorporación de la formulación en un sistema de bombeo osmótico, (j) el uso de sistemas controlados por resinas de intercambio iónico y (k) combinaciones de estas metodologías, en las que el polímero o el copolímero sensible al pH es resistente a la degradación en condiciones ácidas.

También se proporcionan en este documento formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen activadores del canal de K_{ATP} , en los que la formulación incluye al menos un componente que contribuye a la liberación sostenida de un activador del canal de K_{ATP} durante un periodo de 2 - 4 horas después de la administración, o durante un periodo de 4 - 8 horas después de la administración, o durante un periodo de más de 8 - 24 horas después de la administración. Estas formulaciones se caracterizan por tener uno de los siguientes componentes: (a) un recubrimiento polimérico sensible al pH, (b) un recubrimiento de hidrogel, (c) un recubrimiento en película que controla la velocidad de difusión del fármaco desde una matriz recubierta, (d) una matriz erosionable que controla la velocidad de liberación del fármaco, (e) pellas, gránulos o micropartículas del fármaco recubiertas con un polímero, que adicionalmente pueden estar encapsuladas o comprimirse en un comprimido, (f) un sistema de bombeo osmótico que contiene el fármaco, (g) una forma de comprimido recubierto por compresión del fármaco, o (h) combinaciones de estas metodologías.

Según se usa en este documento, una matriz erosionable es el núcleo de una formulación de comprimido que, tras la exposición a un entorno acuoso, comienza un proceso de desintegración de facilitar la liberación del fármaco desde la matriz. La velocidad de liberación del fármaco desde el comprimido está controlada tanto por la solubilidad del fármaco como por la velocidad de desintegración de la matriz.

Las formulaciones anteriores pueden comprender adicionalmente uno o más agentes farmacéuticamente activos (distintos a los activadores del canal de K_{ATP}) útiles para el tratamiento de una afección elegida de entre el grupo que consiste en obesidad, prediabetes, diabetes, hipertensión, depresión, colesterol elevado, retención de líquidos, otras comorbilidades asociadas con la obesidad, lesiones isquémicas y de reperfusión, epilepsia, esquizofrenia, manías u otras enfermedades psicóticas.

Adicionalmente se proporciona una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} en el que su administración a un individuo obeso, con sobrepeso o con tendencia a la obesidad da como resultado al menos uno de los siguientes: (a) una inhibición de la secreción de insulina en ayunas (b) una inhibición de la secreción de insulina estimulada, (c) una elevación del gasto energético, (d) una elevación de la beta oxidación de la grasa, o (e) una inhibición de la hiperfagia durante aproximadamente 24 horas.

Adicionalmente se proporciona una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} en la que su administración a un individuo obeso, con sobrepeso o con tendencia a la obesidad da como resultado al menos uno de los siguientes: (a) una inhibición de la secreción de insulina en ayunas (b) una inhibición de la secreción de insulina estimulada por glucosa, (c) una elevación del gasto energético, (d) una elevación de la beta oxidación de la grasa, o (e) una inhibición de la hiperfagia durante aproximadamente 18 horas.

Más adicionalmente se proporciona una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} que tras su administración a un individuo obeso, con sobrepeso o con tendencia a la obesidad da como resultado al menos uno de los siguientes: (a) una inhibición de la secreción de insulina en ayunas (b) una inhibición de la secreción de insulina estimulada por glucosa, (c) una elevación del gasto energético, (d) una elevación de la beta oxidación de la grasa, o (e) una inhibición de la hiperfagia durante aproximadamente 24 horas.

Adicionalmente se proporciona una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} que tras su administración a un individuo obeso, con sobrepeso o con tendencia a la obesidad da como resultado al menos uno de los siguientes: (a) una inhibición de la secreción de insulina en ayunas (b) una inhibición de la secreción de insulina estimulada por glucosa, (c) una elevación del gasto energético, (d) una elevación de la beta oxidación de la grasa, o (e) una inhibición de la hiperfagia durante aproximadamente 18 horas.

En este documento se proporciona un método para el tratamiento de la hipoglucemia, método que comprende la administración por vía oral de una formulación de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} .

Adicionalmente se proporciona en este documento un método para el tratamiento de las comorbilidades asociadas con la obesidad en un individuo obeso, con sobrepeso o con tendencia a la obesidad, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} , o de una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} . En una forma de realización preferida, la administración no es mayor de dos veces cada 24 horas o de una vez cada 24 horas.

Adicionalmente se proporciona en este documento un método para conseguir la pérdida de peso en un individuo obeso, con sobrepeso o con tendencia a la obesidad, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} o de una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} . En una forma de realización preferida, la administración no es mayor de dos veces cada 24 horas, o de una vez cada 24 horas. La dosis diaria administrada es preferiblemente de entre 50 y 180 mg. En ciertas formas de realización, el individuo obeso tiene un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m², o mayor de 35 kg/m², o mayor de 40 kg/m², o mayor de 50 kg/m², o mayor de 60 kg/m² en el momento del iniciar el método.

También se proporciona un método para el mantenimiento de una pérdida de peso en un individuo obeso, con sobrepeso o con tendencia a la obesidad, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} o de una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} . Es preferible mantener el peso de un individuo obeso una vez que se ha producido una cierta pérdida de peso cuando la alternativa es volver a ganar peso. En una forma de realización preferida, la administración no es mayor de dos veces cada 24 horas o de una vez cada 24 horas.

Adicionalmente se proporciona un método para la elevación del gasto energético en un individuo con sobrepeso, obeso o con tendencia a la obesidad, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de una forma de dosificación oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} o de una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} . En una forma de realización preferida, la administración no es mayor de dos veces cada 24 horas o de una vez cada 24 horas. En ciertas formas de realización, el individuo tiene un índice de masa corporal mayor de 20 kg/m², o mayor de 25 kg/m², o mayor de 30 kg/m², o mayor de 35 kg/m², o mayor de 40 kg/m², o mayor de 50 kg/m², o mayor de 60 kg/m² en el momento del iniciar el método.

Adicionalmente se proporciona un método para la elevación de beta oxidación de la grasa en un individuo con sobrepeso, obeso o con tendencia a la obesidad, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de una forma de dosificación oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} o de una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} . En una forma de realización preferida, la administración no es mayor de dos veces cada 24 horas o de una vez cada 24 horas. En ciertas formas de realización, el individuo tiene un índice de masa corporal mayor de 20 kg/m², o mayor de 25 kg/m², o mayor de 30 kg/m², o mayor de 35 kg/m², o mayor de 40 kg/m², o mayor de 50 kg/m², o mayor de 60 kg/m² en el momento del iniciar el método.

Adicionalmente se proporciona un método para la reducción de la grasa visceral en un individuo con sobrepeso, obeso o con tendencia a la obesidad, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de una forma de dosificación oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} o de una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} . En una forma de realización preferida, la administración no es mayor de dos veces cada 24 horas o de una vez cada 24 horas.

Más adicionalmente se proporciona un método para el retraso o la prevención de la transición hacia la diabetes en un individuo prediabético que comprende la administración de una cantidad eficaz de un activador del canal de K_{ATP} o de una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} . En una forma de realización preferida, la administración no es mayor de dos veces cada 24 horas o de una vez cada 24 horas.

5 Adicionalmente se proporciona un método para restaurar la tolerancia normal a la glucosa en un individuo prediabético que comprende la administración de una cantidad eficaz de un activador del canal de K_{ATP} o de una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} . En una forma de realización preferida, la administración no es mayor de dos veces cada 24 horas o de una vez cada 24 horas.

10 Adicionalmente se proporciona un método para restaurar la tolerancia normal a la glucosa en un individuo diabético que comprende la administración de una cantidad eficaz de un activador del canal de K_{ATP} o de una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} . En una forma de realización preferida, la administración no es mayor de dos veces cada 24 horas o de una vez cada 24 horas.

15 Más adicionalmente se proporciona un método para el retraso o la prevención de la progresión de la diabetes en un individuo individual que comprende la administración de una cantidad eficaz de un activador del canal de K_{ATP} o de una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} . En una forma de realización preferida, la administración no es mayor de dos veces cada 24 horas o de una vez cada 24 horas.

20 También se proporciona un método para prevenir o tratar la ganancia de peso, la tolerancia alterada a la glucosa o la dislipidemia asociadas con el uso de antipsicóticos para el tratamiento de pacientes que comprende la administración conjunta de una cantidad eficaz de un activador del canal de K_{ATP} o de una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} . En una forma de realización preferida, la administración no es mayor de dos veces cada 24 horas o de una vez cada 24 horas.

30 Adicionalmente se proporciona un método para el tratamiento de la obesidad o de la hiperfagia en un paciente con el síndrome de Prader-Willi, en un paciente con el síndrome de Froelich, en un paciente con el síndrome de Cohen, en un paciente con el síndrome de Summit, en un paciente con el síndrome de Alstrom, en un paciente con el síndrome de Borjeson o en un paciente con el síndrome de Bardet-Biedl, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un activador del canal de K_{ATP} o de una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} . En una forma de realización preferida, la administración no es mayor de dos veces cada 24 horas o de una vez cada 24 horas.

35 Más adicionalmente se proporciona un método para el tratamiento de la obesidad o de los triglicéridos elevados en un paciente que padece hiperlipoproteinemia de tipo I, de tipo II, de tipo III o de tipo IV, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un activador del canal de K_{ATP} o de una formulación farmacéutica de liberación controlada de un activador del canal de K_{ATP} . En una forma de realización preferida, la administración no es mayor de dos veces cada 24 horas o de una vez cada 24 horas.

40 También se proporciona un método para la reducción de la incidencia de efectos adversos por la administración de un activador del canal de K_{ATP} en el tratamiento de las enfermedades de un sujeto, producidos por cualquiera de los siguientes: (a) el uso de una forma de dosificación que tras su administración reduce la $C_{m\acute{a}x}$ con respecto a la actual suspensión oral o productos de cápsulas de Proglidem, con objeto de reducir la incidencia de efectos secundarios adversos que están asociados con picos en el nivel de fármaco, (b) el uso de una forma de dosificación que retrasar la liberación hasta que se haya completado el tránsito gástrico, con objeto de reducir la incidencia de efectos secundarios adversos que están asociados con la liberación del fármaco en el estómago, (c) el inicio de las dosis a unos niveles subterapéuticos y un aumento diario progresivo de las dosis hasta que se consiga una dosis terapéutica, en el que el número de etapas es de entre 2 y 10, para la reducción de la incidencia de efectos secundarios adversos que se producen temporalmente al inicio del tratamiento, (d) el uso de la menor dosis eficaz para conseguir el efecto terapéutico deseado con objeto de reducir la incidencia de efectos secundarios adversos que son dependientes de la dosis, o (e) la optimización de la cronología de la administración de las dosis durante el día y con respecto a las comidas.

55 Adicionalmente se proporciona un método para la prevención de la ganancia de peso, de la dislipidemia o de la tolerancia alterada a la glucosa en un sujeto tratado con un fármaco antipsicótico, comprendiendo el método la administración de una formulación farmacéutica de un activador del canal de K_{ATP} .

60 Adicionalmente se proporciona es un método para el tratamiento de la ganancia de peso, de la dislipidemia o de la tolerancia alterada a la glucosa en un sujeto tratado con un fármaco antipsicótico, comprendiendo el método la administración de una formulación farmacéutica de un activador del canal de K_{ATP} .

65 También se proporciona un método para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por obesidad, hiperfagia, dislipidemia o una disminución en el gasto energético, que incluyen (a) el síndrome de Prader Willi, (b) el síndrome de Froelich, (c) el síndrome de Cohen, (d) el síndrome de Summit, (e) el síndrome de Alstrom, (f) el síndrome de Borjesen, (g) el síndrome de Bardet-Biedl, o (h) la hiperlipoproteinemia de tipo I, de tipo II, de tipo III y de tipo IV que

comprende la administración de una formulación farmacéutica de un activador del canal de K_{ATP} .

Adicionalmente se proporciona una formulación farmacéutica de un activador del canal de K_{ATP} que comprende adicionalmente un agente farmacéuticamente activo distinto al activador del canal de K_{ATP} . En esta formulación, el otro agente farmacéuticamente activo es un agente útil para el tratamiento de una afección elegida de entre el grupo que consiste en obesidad, prediabetes, diabetes, hipertensión, depresión, colesterol elevado, retención de líquidos, otras comorbilidades asociadas con la obesidad, lesiones isquémicas y de reperfusión, epilepsia, esquizofrenia, manías y otras enfermedades psicóticas.

Las formulaciones que contienen los activadores del canal de K_{ATP} descritos en este documento proporcionan una mejora el cumplimiento terapéutico, la eficacia y la seguridad, y proporcionan formulaciones conjuntas con otros agentes. Se incluyen formulaciones conjuntas de activadores del canal de K_{ATP} con uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales que tienen unas actividades u objetivos complementarios o similares. Otros agentes farmacéuticos activos que pueden combinarse con los activadores del canal de K_{ATP} para el tratamiento de la obesidad o para mantener la pérdida de peso en un individuo con tendencia a la obesidad incluyen, pero no se limitan a: sibutramina, orlistat, fentermina, rimonabant, un diurético, un antiepiléptico u otro principio activo farmacéutico cuya utilidad terapéutica incluya la pérdida de peso. Es preferible mantener el peso en un individuo obeso una vez que se ha producido una cierta pérdida de peso cuando la alternativa es volver a ganar peso. Otros agentes farmacéuticamente activos que pueden combinarse con los activadores del canal de K_{ATP} para el tratamiento de la diabetes de tipo II diabetes o de la prediabetes incluyen acarbosa, miglitol, metformina, repaglinida, nateglinida, rosiglitazona, proglitazona, ramiprilo, metaglidase, o cualquier otro principio activo o farmacéutico que mejore la sensibilidad a la insulina o la utilización de la glucosa o el control glucémico en los que el modo de acción no es un aumento de la secreción de insulina. Otro agente farmacéutico activo que puede combinarse con los activadores del canal de K_{ATP} para el tratamiento de las comorbilidades asociadas con la obesidad incluyen un fármaco usado para reducir el colesterol, un fármaco usado para la reducción de la presión sanguínea, un fármaco antiinflamatorio que no sea un inhibidor de la cox-2, un fármaco que es un antidepresivo, un fármaco usado para el tratamiento de la incontinencia urinaria u otro fármaco usado rutinariamente para el tratamiento de estados patológicos cuya incidencia es elevada en pacientes con sobrepeso u obesos en comparación con los individuos de peso normal, que incluyen, pero no se limitan a, fármacos para el tratamiento de la aterosclerosis, de la artrosis, de la hernia de disco, de la degeneración de las rodillas y las caderas, de cánceres de mama, de endometrio, cervicales, de colon, leucemia y de próstata, de la hiperlipidemia, del asma / enfermedad reactiva de las vías aéreas, de los cálculos biliares, de la GERD, de la apnea obstructiva del sueño, del síndrome de hipoventilación por obesidad, de las hernias ventrales recurrentes, de las irregularidades mensuales y de la infertilidad.

En el presente contexto, la expresión "terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" indica que los materiales o que la cantidad de material es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o una afección médica, y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que el material identificado no tiene unas propiedades que provocarían que un profesional médico razonablemente prudente evitase la administración del material a un paciente, teniendo en consideración la enfermedad o las afecciones que se van a tratar y la correspondiente vía de administración. Por ejemplo, habitualmente es necesario que dicho material sea esencialmente estéril, por ejemplo, para inyectables.

Según se usa en este documento, el término "composición" se refiere a una formación adecuada para su administración a un sujeto animal previsto con fines terapéuticos que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo y al menos un portador o un excipiente farmacéuticamente aceptable. Otros términos según se usan en este documento se definen a continuación.

Adipocito: una célula del tejido conectivo animal especializada en la síntesis y el almacenamiento de la grasa.

Agonista: un compuesto químico que tiene afinidad por, y estimula la actividad fisiológica de, los receptores celulares normalmente estimulados por sustancias naturales, desencadenando una respuesta bioquímica. Un agonista de un receptor también puede ser considerado un activador del receptor.

Aproximadamente: se usa en este documento para significar en términos cuantitativos más o menos el 10 %.

Tejido adiposo: tejido formado principalmente por adipocitos.

Adolescente: una persona entre los 10 y los 19 años de edad.

Adiponectina: una hormona proteica producida y secretada exclusivamente por los adipocitos que regula el metabolismo de los lípidos y de la glucosa. La adiponectina afecta a la respuesta corporal frente a la insulina. La adiponectina también tiene efectos antiinflamatorios en las células que revisten las paredes de los vasos sanguíneos.

Mejora de los síntomas de un trastorno en particular mediante la administración de una composición farmacéutica en particular: se refiere a cualquier reducción, tanto permanente como temporal, duradera o transitoria, que puede ser atribuida a, o asociada con, la administración de la composición.

5 Análogo: un compuesto que se parece a otro en su estructura pero difiere en al menos un átomo.

Antagonista: una sustancia que tiende a anular la acción de otra, como un fármaco que se une a un receptor celular sin desencadenar una respuesta biológica.

10 Placa aterosclerótica: una acumulación de colesterol y de material graso dentro de un vaso sanguíneo debido a los efectos de la aterosclerosis

Cirugía bariátrica: un conjunto de procedimientos quirúrgicos que están diseñados para ayudar en la gestión o el tratamiento de la obesidad y de las enfermedades relacionadas.

15 Células Beta en reposo: poner temporalmente las células beta en una situación en la que se reduce el estrés metabólico debido a la supresión de la secreción de insulina.

20 Bilaminado: un componente de una forma de dosificación farmacéutica que consiste en el laminado de dos materiales distintos.

25 Biodisponibilidad: se refiere a la cantidad o el grado con el que una sustancia terapéuticamente activa es liberada desde producto farmacológico y queda disponible en el cuerpo en el sitio previsto de acción del fármaco. La cantidad o el grado de fármaco liberado pueden ser establecidos mediante los parámetros farmacocinéticos, tales como el área bajo la curva de concentración-tiempo del fármaco en sangre o en plasma (AUC) y el pico de concentración en sangre o en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) del fármaco.

30 Bioequivalente: dos formulaciones de la misma sustancia activa son bioequivalentes cuando no hay una diferencia significativa en el grado y la extensión con el que la sustancia activa queda disponible en el sitio de acción del fármaco cuando se administra a la misma dosis molar en unas condiciones unas similares. Una "formulación" en esta definición puede incluir la base libre de la sustancia activa o sales diferentes de la sustancia activa. La bioequivalencia puede ser demostrada a través de diversos métodos *in vivo* e *in vitro*. Estos métodos, en orden descendente de preferencia, incluyen estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos e *in vitro*. En particular, la bioequivalencia se demuestra mediante el uso de mediciones farmacocinéticas tales como el área bajo la curva de concentración-tiempo en sangre o en plasma del fármaco (AUC) y el pico de concentración en sangre o en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) del fármaco, mediante el uso de criterios estadísticos.

40 Receptor cannabinoide: los receptores del sistema endocannabinoide (EC) asociados con la ingesta de alimentos y la dependencia del tabaco. El bloqueo del receptor cannabinoide puede reducir la dependencia del tabaco y el ansia por la comida.

45 Combinación: se refiere a cualquier asociación entre dos o más productos. La combinación puede ser de dos o más productos por separado, tal como dos composiciones o dos grupos. Puede ser una mezcla de los mismos, tal como una mezcla individual de dos o más productos, o cualquier variación de las mismas.

Composición: se refiere a cualquier mezcla. Puede ser una solución, una suspensión, un líquido, un polvo, una pasta, acuosa o no acuosa, o cualquier combinación de los mismos.

50 Comprimido por compresión: comprimido formado mediante la aplicación de presión hasta un volumen de la matriz del comprimido en un troquel.

Comprimido recubierto por compresión: un comprimido formado mediante la adición de un recubrimiento por compresión sobre un núcleo comprimido que contiene el principio activo farmacéutico.

55 Derivado: una sustancia química derivada de otra sustancia mediante una modificación o una sustitución.

Dosis diaria: la cantidad total de un fármaco tomada en un periodo de 24 horas, tanto si se toma como una dosis única como si se toma en dosis múltiples.

60 Diazóxido: 1,1 dióxido de 7-cloro-3-metil-2-H-1,2,4-benzotiadiazina con la fórmula empírica $C_8H_7ClN_2O_2S$ y un peso molecular de 230,7.

65 Sistema de encapsulación: una característica estructural que contiene el fármaco en su interior, tal como una cápsula farmacéutica. Un gel en el que está incorporado el fármaco también se considera un sistema de encapsulación.

- Cantidad equivalente: una cantidad de un derivado de un fármaco que en los ensayos, o tras su administración a un sujeto, produce un efecto igual al de una cantidad definida del fármaco no derivatizado.
- 5 Sintasa de ácido graso: la enzima central de un complejo multienzimático que cataliza la formación de palmitato a partir de acetilcoenzima A, malonilcoenzima A y NADPH.
- Lipasa gástrica: una enzima secretada en el tracto gastrointestinal que cataliza la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta.
- 10 Deslizante: un componente inactivo de una formulación farmacéutica que evita el apelmazamiento de la matriz durante las etapas de procesado.
- Hiperinsulemia: niveles de insulina en sangre excesivamente altos, lo que es diferente del hiperinsulinismo, una secreción excesiva de insulina por parte de los islotes pancreáticos. La hiperinsulinemia puede ser el resultado de diversas afecciones, tales como la obesidad y el embarazo.
- 15 Hiperinsulinismo: secreción excesiva de insulina por parte de los islotes pancreáticos.
- Hiperlipidemia: un término general para las concentraciones elevadas de cualquiera o de todos los lípidos en el plasma, tales como el colesterol, los triglicéridos y las lipoproteínas.
- 20 Hiperfagia: ingestión de una cantidad de alimentos superior a la óptima.
- Ingrediente de una composición farmacéutica: se refiere a uno o más materiales usados en la elaboración de una composición farmacéutica. Ingrediente puede referirse a un principio activo (un agente) o a otros materiales de las composiciones. Los ingredientes pueden incluir agua y otros disolventes, sales, tampones, tensioactivos, agua, disolventes no acuosos y saborizantes.
- 25 Resistencia a la insulina: una afección en la que los tejidos del cuerpo tienen una respuesta disminuida a la insulina.
- 30 Lesión isquémica: la lesión de un tejido que es el resultado de un estado con poco oxígeno debido normalmente a la obstrucción del suministro sanguíneo arterial o a un flujo sanguíneo inadecuado, que da lugar a la hipoxia del tejido.
- Cetoacidosis: acidosis acompañada por la acumulación de cuerpos cetónicos (cetosis) en los tejidos y en los líquidos corporales, tal como en la acidosis diabética.
- 35 Kit: se refiere a un envase combinado. Un envase combinado puede incluir opcionalmente una etiqueta o etiquetas, instrucciones y/o reactivos para su uso con la combinación.
- 40 Kir: subunidad formadora de poros del canal de K_{ATP} . También conocida como la subunidad rectificadora interior del canal de K_{ATP} . Normalmente existe como la Kir6.x, y muy poco frecuentemente como subespecies Kir2.x.
- Canal de K_{ATP} : un canal iónico de potasio sensible al ATP que atraviesa la membrana celular, formado por la asociación de 4 copias de un receptor de sulfonilurea y 4 copias de una subunidad formadora de poros Kir. El agonismo del canal puede dar lugar a la hiperpolarización de la membrana.
- 45 Leptina: producto (16 kD) del locus ob (obesidad). Se encuentra en el plasma de mamíferos y ejerce una acción hormonal que reduce la captación de alimentos y aumenta el gasto energético.
- 50 Lipogénesis: la generación de lípidos nuevos, principalmente de triacilglicéridos. Depende de la acción de múltiples enzimas y moléculas de transporte distintas.
- Lipolisis: la degradación de la grasa mediante la acción coordinada de múltiples enzimas.
- 55 Lipasa de lipoproteína: una enzima de la clase hidrolasa que cataliza la reacción de triacilglicerol y agua para producir diacilglicerol y un anión ácido graso. La enzima hidroliza triacilglicerol en quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de baja densidad y diacilglicerol.
- Lubricante: un componente inactivo de una formulación farmacéutica que proporciona fluidez a los materiales en las diversas etapas del procesado, particularmente en la compresión.
- 60 Micropartícula: un particulado pequeño formado en el proceso de desarrollo de las formulaciones farmacéuticas que puede ser recubierto antes de la producción de la forma de dosificación final.
- 65 Obesidad: un aumento en el peso corporal más allá de los límites de los requisitos físicos y del esqueleto, como resultado de una excesiva acumulación de grasa en el cuerpo. Formalmente se define como un índice de masa

corporal mayor de 30 kg/m².

Con tendencia a la obesidad: individuos que, debido a una predisposición genética o a antecedentes previos de obesidad, están por encima del riesgo medio de llegar a ser obesos.

5 Comorbilidades relacionadas con la obesidad: cualquier enfermedad o afección de animales o de seres humanos que tenga un aumento en su incidencia en los individuos obesos o con sobrepeso. Algunos ejemplos de dichas afecciones incluyen hipertensión, prediabetes, diabetes de tipo 2, artrosis y afecciones cardiovasculares.

10 Liberación controlada osmóticamente: una forma de dosificación farmacéutica en la que la liberación del fármaco activo se consigue principalmente mediante la hidratación de un componente hinchable de la formulación.

15 Sobrepeso: un individuo cuyo peso está por encima del que sería ideal para su altura pero que no cumple los criterios para su clasificación como obeso. En los seres humanos, mediante el uso del índice de masa corporal (kg/m²), los individuos con sobrepeso tienen un IMC de entre 25 y 30.

20 Oxidación de una grasa: una serie de reacciones que implican compuestos de acil-coenzima A, mediante la cual éstos experimentan una beta oxidación y una escisión tioclastica, con la formación de acetilcoenzima A; la principal ruta catabólica de ácidos grasos en el tejido vivo.

25 Composición farmacéutica: se refiere a una composición que contiene un agente y uno o más de otros ingredientes, que se formula para su administración a un sujeto. Un agente se refiere a un principio activo de una composición farmacéutica. Normalmente, los principios activos son activos para el tratamiento de una enfermedad o afección. Por ejemplo, algunos agentes que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas incluyen agentes para el tratamiento de la obesidad o de la diabetes. El agente farmacéuticamente activo puede denominarse "principio activo farmacéutico".

30 Efecto farmacéutico: se refiere a un efecto observado tras la administración de un agente destinado al tratamiento de una enfermedad o afección, o para la mejora de los síntomas de la misma.

Farmacodinámico: un efecto mediado por la acción de un fármaco.

Farmacocinético: relativo a la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación del fármaco en el cuerpo.

35 Polimorfo: un compuesto que comparte la misma química pero una estructura cristalina diferente.

Preadipocito: una célula progenitora de los adipocitos.

40 Prediabético: una afección que precede al diagnóstico de la diabetes de tipo II. La diabetes de tipo II es una forma de diabetes sacarina que está caracterizada por una insensibilidad o resistencia a la insulina.

45 Profármaco: se refiere a un compuesto que, cuando es metabolizado, produce el compuesto activo deseado. Normalmente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar unas propiedades ventajosas de manipulación, administración o metabólicas. Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo; durante la metabolisis, el grupo éster es escindido para producir el fármaco activo. También, algunos profármacos son activados enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo.

50 Administración prolongada (base prolongada): administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un fármaco durante 7 días o más. Normalmente, la vez acción prolongada es durante al menos dos semanas, preferiblemente al menos durante un mes e incluso más preferiblemente al menos durante dos meses (es decir, al menos durante 8 semanas).

55 Formulación de disolución rápida: una formulación farmacéutica que tras su administración oral puede liberar sustancialmente todo el fármaco activo desde la formulación en 10 minutos.

60 Formulación de liberación (sostenida), (o "formulación de liberación sostenida"): una formulación de un producto farmacéutico que tras su administración a un animal proporciona la liberación del activo farmacéutico durante un periodo prolongado de tiempo con respecto a las formulaciones del mismo activo o farmacéutico que dan como resultado una captación rápida. Algunos términos similares son de liberación extendida, de liberación prolongada y de liberación lenta. En todos los casos, por definición, tiene una velocidad reducida de liberación de la sustancia activa.

65 Formulación de liberación (retardada), (o "formulación de liberación retardada"): los productos de liberación retardada tienen una liberación modificada pero no una liberación prolongada. Pueden implicar la liberación de pequeñas cantidades de fármaco un cierto tiempo después de la administración del fármaco, por ejemplo, productos

con recubrimiento entérico y que muestran un periodo de retardo durante el cual se produce poca o ninguna absorción.

5 Formulación de liberación (controlada), (o "formulación de liberación controlada"): una formulación de un producto farmacéutico que puede incluir tanto el retraso en la liberación del principio activo farmacéutico tras la administración como el control de la liberación de la forma descrita para la liberación sostenida.

Sal: el compuesto neutro, básico o ácido formado por la unión de un ácido o de un radical ácido y de una base o de un radical básico.

10 Forma de dosificación oral sólida: las formulaciones farmacéuticas diseñadas para su administración oral, incluyendo cápsulas y comprimidos.

15 Sujeto: se refiere a animales, incluyendo mamíferos, tales como los seres humanos.

Receptor de sulfonilurea: un componente del canal de K_{ATP} responsable de la interacción con la sulfonilurea, con otros antagonistas del canal de K_{ATP} , con el diazóxido y con otros agonistas del canal de K_{ATP} .

20 Comprimido: forma de dosificación farmacéutica que se produce mediante la formación de un volumen de una matriz que contiene un principio activo farmacéutico y excipientes en un tamaño y una forma adecuados para su administración oral.

Termogénesis: el proceso fisiológico de producción de calor en el cuerpo.

25 Concentración umbral: la mínima concentración en circulación de un fármaco necesaria para ejercer un cambio metabólico, fisiológico o de composición específicos en el cuerpo de un ser humano o de un animal tratado.

Tratamiento: significa cualquier forma en la que se mejoran los síntomas de una afección, de un trastorno o de una enfermedad u otra indicación, o se alteran beneficiosamente de otro modo.

30 Triglicérido: grasas de almacenamiento del tejido adiposo animal y humano, que consisten principalmente en ésteres de glicerol de ácidos grasos saturados.

35 Diabetes de tipo I: una afección crónica en la que el páncreas elabora poca o ninguna insulina debido a que las células beta han sido destruidas.

Proteína desacoplante: una familia de proteínas que permiten que se produzca la oxidación en la mitocondria sin la habitual fosforilación concomitante para producir ATP.

40 Grasa visceral: los tejidos adiposos humanos encontrados principalmente por debajo de la grasa subcutánea y de la capa muscular del cuerpo.

Descripción detallada de la invención

45 En este documento se proporcionan formulaciones farmacéuticas de activadores del canal de K_{ATP} en particular que, cuando son administrados a sujetos, consiguen unos nuevos resultados farmacodinámicos, farmacocinéticos, terapéuticos, fisiológicos y metabólicos. También se proporcionan formulaciones farmacéuticas, métodos de administración y de dosificación de los activadores del canal de K_{ATP} en particular que consiguen unos resultados terapéuticos reduciendo al mismo tiempo la incidencia de efectos adversos.

50 En particular, las formulaciones farmacéuticas formuladas para su administración oral muestran unas propiedades ventajosas que incluyen: facilitar la uniformidad de la absorción, en las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas en los pacientes tratados, contribuir al cumplimiento terapéutico por parte del paciente y mejorar el perfil de seguridad del producto, tal como mediante la reducción de la frecuencia de los efectos secundarios graves. También se proporciona un método de tratamiento de enfermedades metabólicas y de otras enfermedades de seres humanos y de animales mediante la administración de las formulaciones.

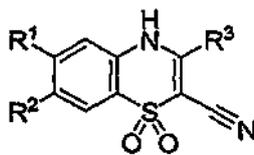
60 Los compuestos de las fórmulas II y III, de las fórmulas IV y V y de las fórmulas VI y VII, tales como, por ejemplo, el diazóxido (mostrado a continuación), pueden ser tautómeros de protón. Los tautómeros de protón son isómeros que difieren entre sí únicamente en la ubicación de un átomo de hidrógeno y de un doble enlace. El átomo de hidrógeno y el doble enlace intercambian las ubicaciones entre un átomo de carbono y un heteroátomo, tal como, por ejemplo N. Por lo tanto, cuando el sustituyente del nitrógeno es hidrógeno, las dos estructuras químicas isómeras pueden usarse de forma intercambiable.



5 Los activadores del canal de K_{ATP} en particular que pueden usarse en las formulaciones de la invención incluyen cualquiera de los incluidos en las fórmulas I hasta VII. Algunos ejemplos de dichos compuestos incluyen diazóxido, BPDZ62, BPDZ 73, NN414 and BPDZ 154 (véase, por ejemplo, Schou, *et al.*, *Bioorg Med. Chem.*, 13, 141 - 155 (2005)). El compuesto BPDZ 154 también es eficaz como activador del canal de K_{ATP} en pacientes con hiperinsulinemia, y en pacientes con un insulinoma pancreático. La síntesis del compuesto BPDZ se proporciona en Cosgrove, *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 4860 - 4868 (2002).

10 Algunos análogos del diazóxido incluyen el 1,1-dióxido de 3-isopropilamino-7-metoxi-4H-1,2,4-benzotiazina, que es un activador selectivo del canal Kir6.2/SUR1 (véase Dabrowski, *et al.*, *Diabetes*, 51, 1896 - 1906 (2002)). Están incluidos los diazóxidos 2-alkil sustituidos (véase, por ejemplo, Ouedraogo, *et al.*, *Biol. Chem.*, 383, 1759 - 1768 (2002)); estos activadores del canal muestran una actividad disminuida en la inhibición de la liberación de insulina y una actividad aumentada en el tejido del músculo liso vascular. Adicionalmente, los diazóxidos 2-alkil sustituidos
15 generalmente no funcionan como los activadores tradicionales del canal de potasio, sino que en su lugar muestran un potencial como bloqueantes del Ca^{2+} .

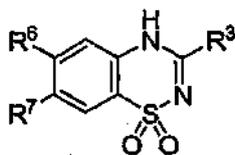
Otros análogos del diazóxido incluyen los descritos en Schou, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 13,141 - 155 (2005), que se muestran a continuación.



20 R^1 , R^2 y R^3 son:

- a) H, Cl, $NHCH(CH_3)_2$
 b) CF_3 , H, $NHCH(CH_3)_2$
 25 c) H, Cl, $NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$
 d) H, Cl, NH-ciclobutilo

Los análogos del diazóxido con diferentes sustituyentes alquilo en la posición 3 de la molécula (identificados como R^3 , mostrado a continuación) se describen en Bertolino, *et al.*, *Receptors y Channels*, 1, 267 - 278 (1993).



30 R^3 , R^6 y R^7 son:

- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| a) H, H, CH_3 | i) nC_7H_{15} , H, Cl |
| b) H, H, Cl | j) nC_3H_7 , Cl, H |
| c) CH_3 , Cl, H | k) nC_4H_9 , Cl, H |
| d) CH_2Cl , H, Cl | l) nC_5H_{11} , Cl, H |
| e) NH_2 , H, H | m) nC_7H_{15} , Cl, H |
| f) CH_2CH_2Cl , H, Cl | n) nC_3H_7 , Cl, Cl |
| g) nC_4H_9 , H, Cl | o) nC_4H_9 , Cl, Cl |
| h) nC_5H_{11} , H, Cl | p) nC_5H_{11} , Cl, Cl |
| | q) nC_7H_{15} , Cl, Cl |
| | r) H, Cl, H |

La actividad del canal de K_{ATP} de fórmula I - VII y de los compuestos relacionados puede medirse mediante estudios del potencial de membrana según se describe en Schou, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 13,141 - 155 (2005) y en Dabrowski, *et al.*, *Diabetes*, 51, 1896 - 1906 (2002).

45 La medición de la inhibición de la liberación de insulina estimulada por glucosa desde las células $\beta TC6$ se describe en Schou, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 141 - 155 (2005). La capacidad de los activadores del canal de K_{ATP} en

particular para inhibir la liberación de insulina desde islotes pancreáticos de ratas incubados puede llevarse a cabo según se describe en Ouedraogo, *et al.*, *Biol. Chem.*, 383, 1759 - 1768 (2002).

5 La activación de canales recombinantes de K_{ATP} por parte de activadores del canal de K_{ATP} puede ser examinada mediante la monitorización de las corrientes macroscópicas de dentro hacia fuera de parches en la membrana de *Xenopus* oocytes que expresan conjuntamente Kir6.2 y cualquiera de SUR1, SUR2A o SUR2B. Las membranas que expresan SUR pueden prepararse mediante procedimientos conocidos. Véase, por ejemplo, Dabrowski, *et al.*, *Diabetes*, 51, 1896 - 1906 (2002).

10 Pueden usarse experimentos de unión para determinar la capacidad de los activadores del canal de K_{ATP} para unirse a SUR1, SUR2A y SUR2B. Véase, por ejemplo, Schwanstecher, *et al.*, *EMBO J.*, 17, 5529 - 5535 (1998).

15 La preparación de quimeras de SUR1 y SUR2A, según describen Babenko *et al.*, permite la comparación de los perfiles farmacológicos (es decir, la sensibilidad al sulfonilo y la respuesta al diazóxido o a otros activadores del canal de potasio) de los canales de potasio SUR1/Kir6.2 y SUR2A/Kir6.2. Véase Babenko, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 275 (2), 717 - 720 (2000). La clonación de un receptor de sulfonilurea y un canal de K^+ de rectificación interna es descrita por Isomoto, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 271 (40), 24321 - 24324 (1996); D'ahan, *et al.*, *PNAS*, 96 (21), 12162 - 12167 (1999).

20 Las diferencias entre los genes SUR1 humano y SUR2 humano se describen y muestran en Aguilar-Bryan, *et al.*, *Physiological Review*, 78 (1), 227 - 245 (1998).

"Halo" y "halógeno" se refiere a todos los halógenos, es decir, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) o yodo (I).

25 "Hidroxilo" e "hidroxi" se refiere al grupo -OH.

"Oxi sustituido" se refiere al grupo $-OR^f$, en el que R^f es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido.

30 "Tiol sustituido" se refiere al grupo -SR, en el que R es alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido.

35 "Alquilo" se refiere a un radical derivado de un alcano que contiene entre 1 y 10, preferiblemente entre 1 y 6, átomos de carbono. Alquilo incluye una cadena de alquilo lineal, una cadena de alquilo ramificada y un cicloalquilo, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, y similares. Los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada contienen entre 1 - 10, preferiblemente entre 1 y 6, más preferiblemente entre 1 - 4, aún más preferiblemente entre 1 - 2, átomos de carbono. El grupo alquilo está unido en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable.

40 Un "alquilo sustituido" es un grupo alquilo independientemente sustituido con 1 o más, por ejemplo, 1, 2 o 3, grupos o sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, amino opcionalmente sustituido, amido opcionalmente sustituido, amidino, urea opcionalmente sustituida con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente N-mono o N,N-disustituido con alquilo, alquilsulfonilamino, carboxilo, heterociclo, heterociclo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfonilamino o similares, unidos en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable. En particular, "fluro sustituido" se refiere a la sustitución por 1 o más, por ejemplo, por 1, 2 o 3 átomos de flúor. "Fluro opcionalmente sustituido" significa que la sustitución, si está presente, es flúor.

50 "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono.

Un "alquilo inferior sustituido" es un alquilo inferior que está sustituido con 1 o más, por ejemplo, 1, 2 o 3, grupos o sustituyentes como se han definido anteriormente, unidos en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable.

55 "Cicloalquilo" se refiere a sistemas celulares de carbono no aromáticos saturados o insaturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos con 3 - 8, más preferiblemente con 3 - 6, miembros en el anillo por anillo, tales como ciclopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, adamantilo, y similares. "Cicloalquileno" es un cicloalquilo divalente.

60 "Alcoxi" representa el grupo $-OR^f$, en el que R^f es alquilo inferior.

"Alcoxi sustituido" representa el grupo $-OR^f$, en el que R^f es alquilo inferior sustituido.

"Alquiltio" o "tioalcoxi" se refiere al grupo -S-R, en el que R es alquilo inferior.

65

"Alquilio sustituido" o "tioalcoxi sustituido" se refiere al grupo -S-R, en el que R es alquilo inferior sustituido.

"Sulfinilo" representa el grupo -S(O)-.

5 "Sulfonilo" representa el grupo -S(O)₂-.

"Sulfinilo sustituido" representa el grupo -S(O)-R, en el que R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido.

"Sulfonilo sustituido" representa el grupo -S(O)₂-R, en el que R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido.

"Sulfonilamino" representa el grupo NRS(O)₂- en el que R es hidrógeno o alquilo inferior.

20 "Sulfonilamino sustituido" representa el grupo -NR^aS(O)₂-R^b, en el que R^a es hidrógeno o alquilo inferior y R^b es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido.

25 "Amino" o "amina" representa el grupo -NH₂. Una "amina divalente" representa el grupo -NH-. Una "amina divalente sustituida" representa el grupo -NR- en el que R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo, acilo sustituido, sulfonilo o sulfonilo sustituido.

30 "Amino sustituido" o "amina sustituida" representa el grupo -NRⁱR^j, en el que Rⁱ y R^j son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo, acilo sustituido, sulfonilo, sustituido sulfonilo o cicloalquilo, con la condición, sin embargo, de que al menos uno de Rⁱ y R^j no sea hidrógeno. RⁱR^j junto con el nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo opcionalmente sustituido.

35 "Alquilsulfinilo" representa el grupo -S(O)R^p, en el que R^p está opcionalmente sustituido con alquilo.

"Alquilsulfonilo" representa el grupo -S(O)₂R^p, en el que R^p está opcionalmente sustituido con alquilo.

40 "Alquilsulfonilamino" representa el grupo -NR^qS(O)₂R^p, en el que R^p está opcionalmente sustituido con alquilo, y R^q es hidrógeno o alquilo inferior.

45 Las formulaciones farmacéuticas que contienen activadores del canal de K_{ATP} incluyen la base libre del fármaco o una sal del fármaco. Dichas sales pueden tener una o más de las siguientes características: (1) estabilidad en disolución durante la síntesis la formulación, (2) estabilidad en estado sólido, (3) compatibilidad con los excipientes usados en la elaboración de las formulaciones en comprimidos, (4) rendimiento cuantitativo del activador del canal de K_{ATP} y tras la exposición a unas condiciones duodenales gástricas simuladas o reales, (5) liberación del activador del canal de K_{ATP} desde unas partículas lo suficientemente pequeñas que se disuelven y se absorben fácilmente, (6) proporcionan, cuando se incorporan en una formulación farmacéutica, una absorción de más del 80 % de la dosis administrada, (7) no presentan un riesgo toxicológico elevado en comparación con la base libre del activador del canal de K_{ATP}, (8) pueden ser formulados en unas formulaciones farmacéuticas aceptables para el tratamiento de la obesidad y de otras enfermedades de los seres humanos, (9) son aceptables para la FDA sobre la base de un producto farmacológico, (10) pueden ser recristalizados para mejorar la pureza, (11) pueden usarse para formar cocrystalos de dos o más sales del activador del canal de K_{ATP}, (12) tienen una higroscopicidad limitada para mejorar la estabilidad, o (13) las condiciones sintéticas y de cristalización bajo las cuales se forma la sal pueden modificarse dando como resultado diferentes estructuras cristalinas (polimorfos) que pueden ser controlados en la síntesis de la sal

60 Los activadores del canal de K_{ATP} pueden formularse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas en las cantidades y las concentraciones a las que son administradas. La preparación de dichas sales puede facilitar el uso farmacológico mediante la alteración de las características físicas de un compuesto sin impedir que ejerza su efecto fisiológico. Algunas alteraciones útiles en las propiedades físicas incluyen la reducción del punto de fusión para facilitar la administración transmucosal y el aumento de la solubilidad para facilitar la administración de unas dosis eficaces más bajas del fármaco.

65 Algunas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácida tales como aquellas que contienen sulfato, cloruro, clorhidrato, fumarato, maleato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato, ciclohexilsulfamato y quinato. Las sales farmacéuticamente

aceptables pueden obtenerse a partir de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido fumárico y ácido quínico.

5 Algunas sales farmacéuticamente aceptables también incluyen las sales de adición de bases tales como aquellas que contienen benzetina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, amonio, alquilamina y cinc, cuando hay presentes grupos funcionales ácidos tales como ácido carboxílico o fenol. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 19^a ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, pág. 1457, 1995. Dichas sales pueden prepararse mediante el uso de las correspondientes bases apropiadas.

15 Algunas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo la forma de base libre de un compuesto en un disolvente adecuado, tal como una solución acuosa o alcohólica acuosa que contiene el ácido apropiado, y aislando después la solución mediante evaporación. En otro ejemplo se prepara una sal mediante la reacción de la base libre y un ácido en un disolvente orgánico.

20 La sal farmacéuticamente aceptable de los diferentes compuestos puede estar presente en forma de un complejo. Algunos ejemplos de complejos incluyen un complejo de 8-cloroteofilina (análogo a, por ejemplo, un complejo (1:1) de dimenhidrinato:difenhidramina 8-cloroteofilina; Dramamina) y varios complejos de inclusión con ciclodextrina.

25 Algunas sales de los activadores del canal de K_{ATP} , y en particular las sales de diazóxido, pueden incluir, pero no se limitan a, acetato, acetónido, acetilo, adipato, aspartato, besilato, biacetato, bitartrato, bromuro, butóxido, butirato, de calcio, camsilato, caproato, carbonato, citrato, cipronato, decaroato, diacetato, dimegulumina, dinitrato, de dipotasio, dipropionato, de disodio, disulfuro, edisilato, enantato, estolato, etabonato, etilsuccinato, fumarato, furoato, gluceptato, gluconato, hexacetónido, hipurato, hielato, bromhidrato, clorhidrato, isetionato, lactobionato, malato, maleato, meglumina, metilbromuro, metilsulfato, metrizoato, nafato, napsilato, nitrato, oleato, palmitato, pamoato, fenpropionato, fosfato, pivalato, poliestirex, poligalacturonato, probutato, propionato, sacarato, glicinato de sodio, fosfato de sodio, succinato de podio, estato, succinato, sulfato, sulfonato, sulfosalicilato, tartrato, tebutato, terefalato, tereftalato, tosilato, triflutato, trihidrato, trisilicato, trometamina, valerato o xinafolato.

35 Las formulaciones proporcionadas en este documento muestran algunas o todas las características siguientes: (1) son estables a la temperatura ambiente durante un mínimo de un año; (2) permiten una fácil administración oral; (3) facilitan el cumplimiento por parte del paciente con la dosificación; (4) tras su administración facilitan coherentemente unos elevados niveles de absorción del principio activo farmacéutico; (5) tras una administración oral de una o dos veces al día permiten la liberación del activador del canal de K_{ATP} durante un marco temporal sostenido de forma que la concentración del activador del canal de K_{ATP} en circulación o de su metabolito metabólicamente activo no caiga por debajo de una concentración terapéuticamente eficaz; (6) consiguen estos resultados independientemente del pH del tracto gastrointestinal de los individuos tratados, y (7) retrasan la liberación hasta que el tránsito gástrico se haya completado o esté casi completado.

45 Las formulaciones diseñadas para su administración oral pueden proporcionarse, por ejemplo, en forma de cápsulas o de comprimidos. Las formulaciones para cápsulas o comprimidos incluyen diversos componentes característicos. Uno es un componente para mejorar la absorción del activador del canal de K_{ATP} . Otra sustancia libera el fármaco durante más de 2 horas. Una tercera retrasa la liberación sustancial del fármaco hasta que se haya completado el tránsito gástrico.

50 Las formulaciones divulgadas en este documento muestran una solubilidad y una absorción mejoradas del activador del canal de K_{ATP} en comparación con las formulaciones previas de estos fármacos. Estas propiedades ventajosas se consiguen mediante una o más de las siguientes metodologías: (1) la reducción del tamaño de partícula de la formulación mediante una cominución, un secado por pulverización u otras técnicas de micronizado, (2) mediante el uso de una sal farmacéutica del activador del canal de K_{ATP} , (3) mediante el uso de una resina de intercambio iónico en la formulación, (4) mediante el uso de complejos de inclusión, por ejemplo mediante el uso de una ciclodextrina, (5) la compactación del activador del canal de K_{ATP} con un agente solubilizantes que incluye hipromelosa de baja viscosidad, metil celulosa de baja viscosidad o excipientes con un funcionamiento similar, y combinaciones de los mismos, (6) la asociación del activador del canal de K_{ATP} con una sal antes de la formulación, (7) mediante el uso de una dispersión sólida del activador del canal de K_{ATP} , (8) mediante el uso de un sistema autoemulsionante, (9) la adición de uno o más tensioactivos a la formulación, (10) mediante el uso de nanopartículas en la formulación, o (11) combinaciones de estas metodologías. Preferiblemente, cuando el activador del canal de K_{ATP} es una sal de diazóxido, la sal no es una sal de sodio.

65 La liberación del activador del canal de K_{ATP} durante un período sostenido de tiempo (2 - 24 horas) se consigue mediante el uso de una o más metodologías que incluyen, pero no se limitan a: (1) el uso de recubrimientos poliméricos sensibles al pH, (2) el uso de un hidrogel, (3) el uso de un el recubrimiento en película que controla la velocidad de difusión del fármaco desde una matriz recubierta, (4) el uso de una matriz erosionable que controla la velocidad de liberación del fármaco, (5) el uso de pellas, gránulos o micropartículas recubiertos con polímeros que

pueden ser adicionalmente encapsulados o comprimidos en un comprimido, (6) el uso de un sistema de bombeo osmótico, o (7) el uso de un comprimido recubierto por compresión, o (8) combinaciones de estas metodologías.

5 El retraso en la liberación de los activadores del canal de K_{ATP} desde la formulación hasta que se haya completado el tránsito gástrico se consigue en las formulaciones proporcionadas en este documento mediante cualquiera de
diversos mecanismos. Se usa un polímero o un copolímero sensible al pH que, cuando se aplica alrededor de la
matriz de fármaco, funciona como una barrera eficaz para liberar el principio activo a un pH de 3,0 o menor, y es
10 inestable a un pH de 5,5 y mayor. Esto permite el control de la liberación del compuesto activo en el estómago, pero
permite la rápida liberación una vez que la forma de dosificación ha pasado al intestino delgado. Una alternativa al
polímero o al copolímero sensible al pH es un polímero o un copolímero que no es soluble en agua. El grado de
resistencia a la liberación en el entorno gástrico puede ser controlado mediante el recubrimiento con una mezcla de
un polímero no soluble en agua y uno soluble en agua. En esta metodología, ninguno de los polímeros o los
15 copolímeros mezclados son sensibles al pH. Un ejemplo de copolímeros sensibles al pH son los copolímeros
metacrílicos Eudragit, incluyendo los Eudragit L100, S100 o L100-55 sólidos, las dispersiones L30 D-55 o FS 30D, o
las soluciones orgánicas L12,5 o S12,5.

Los polímeros que retrasan la liberación pueden ser aplicados en un comprimido bien mediante un recubrimiento por
pulverización (en forma de una película fina) o bien mediante un recubrimiento por compresión. Si se usa una
20 cápsula, entonces el (los) polímero(s) puede(n) ser aplicado(s) sobre la superficie de la cápsula o aplicado(s) en
micropartículas del fármaco, que después pueden ser encapsuladas, tal como en una cápsula o en un gel. Si la
cápsula está recubierta, entonces resistirá la disgregación hasta después del tránsito gástrico. Si se recubren
micropartículas, entonces la cápsula puede desintegrarse en el estómago, pero se liberará poco o ningún fármaco
hasta que las micropartículas libres hayan completado el tránsito gástrico. Finalmente, puede usarse un sistema de
bombeo osmótico que usa, por ejemplo, un gel hinchable para retrasar la liberación del fármaco en el estómago. El
25 hidrogel hinchable capta humedad después de su administración. El hinchamiento del gel da como resultado un
desplazamiento del fármaco desde el sistema para su absorción. La cronología y la velocidad de la liberación del
fármaco dependen del gel usado y de la velocidad a la que la humedad alcanza el gel, que pueden ser controlados
por el tamaño de la abertura del sistema a través de la cual entra el fluido. Véase el artículo en internet Drug Delivery
Technologies de Dong *et al.*, "L-OROS® SOFTCAP™ for Controlled Release of Non-Aqueous Liquid Formulations."
30

Consecuentemente, el retraso en la liberación de los activadores del canal de K_{ATP} desde las formulaciones de la
invención una vez que se ha completado el tránsito gástrico se consigue en las formulaciones proporcionadas en
este documento mediante cualquiera de los diversos mecanismos que incluyen, pero no se limitan a: (a) un polímero
o un copolímero sensible al pH aplicado en forma de un recubrimiento por compresión sobre un comprimido; (b) un
35 polímero o un copolímero sensible al pH aplicado en forma de una película fina sobre un comprimido; (c) un
polímero o un copolímero sensible al pH aplicado en forma de una película fina sobre un sistema de encapsulación;
(d) un polímero o un copolímero sensible al pH aplicado sobre micropartículas encapsuladas, (e) un polímero o un
copolímero no soluble en agua aplicado en forma de un recubrimiento por compresión sobre un comprimido; (f) un
polímero o un copolímero no soluble en agua aplicado en forma de una película fina sobre un comprimido; (g) un
40 polímero no soluble en agua aplicado en forma de una película fina sobre un sistema de encapsulación; (h) un
polímero no soluble en agua aplicado sobre micropartículas; (i) la incorporación de la formulación en un sistema de
bombeo osmótico, o (j) el usos de sistemas controlados por resinas de intercambio iónico, o (k) combinaciones de
estas metodologías, en las que el polímero o el copolímero sensible al pH es resistente a la degradación en
condiciones ácidas.
45

Se proporcionan formulaciones que están diseñadas para su administración una vez al día (cada 24 horas). Estas
pueden contener entre 25 y 500 mg de los activadores del canal de K_{ATP} . También se proporcionan formulaciones
destinadas a su administración dos veces al día (cada 24 horas). Éstas pueden contener entre 25 y 250 mg de los
50 activadores del canal de K_{ATP} .

Las formulaciones proporcionadas en este documento muestran una mejora en la seguridad del producto
farmacológico administrado. Esta mejora en la seguridad se produce mediante al menos dos mecanismos. En primer
lugar, el retraso en la liberación del fármaco activo hasta que se ha completado el tránsito gástrico puede reducir la
incidencia de un abanico de efectos secundarios gastrointestinales adversos que incluyen náuseas, vómitos,
55 dispepsia, dolor abdominal, diarrea y oclusión intestinal. En segundo lugar, al sostener la liberación del fármaco
activo durante 2 horas o más hasta como mucho 24 horas, los picos de los niveles del fármaco se reducen con
respecto a los picos de los niveles del fármaco observados para la misma dosis administrada mediante el uso de
cualquier formulación oral que no tenga una liberación sostenida o controlada. Esta reducción en los picos de los
niveles del fármaco puede contribuir a reducir los efectos adversos que están parcial o completamente determinados
60 por los picos de los niveles del fármaco. Estos efectos adversos incluyen: retención de líquidos con la asociada
disminución en la velocidad de excreción de sodio, cloruro y ácido úrico, edema, hiperglucemia y el asociado
potencial de progresión hacia una cetoacidosis, cataratas y coma hiperosmolar no cetósico, dolores de cabeza,
taquicardia y palpitaciones.

65 También se proporcionan en este documento formulaciones de liberación controlada de los activadores del canal de
 K_{ATP} , que tienen una característica de cada una de las A - D, según se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: características y propiedades de las formulaciones de liberación controlada

A. Forma unitaria:	Comprimido o cápsula
B. Dosis / unidad:	10 - 100 mg 100 - 200 mg 200 - 300 mg 300 - 500 mg 500 - 2000 mg
C. Dosificación	Una vez al día (24 horas) Dos veces al día (24 horas)
D. Tiempo de liberación:	2 - 4 h 4 - 8 h 8 - 24 horas

5 Por ejemplo, una composición de liberación controlada puede ser un comprimido que contiene 25 - 100 mg de un activador del canal de K_{ATP} , dicho comprimido se administra una vez al día para conseguir un tiempo de liberación controlada de 2 - 4 horas. Todas estas formulaciones pueden incluir adicionalmente la característica de retrasar sustancialmente la liberación del principio activo farmacéutico hasta que se haya completado el tránsito gástrico.

10 Además, cualquiera de las formulaciones anteriores de la Tabla 1 puede incluir al menos una característica que mejore la solubilidad o la absorción del activador del canal de K_{ATP} .

15 Las formulaciones de liberación controlada proporcionadas en este documento comprenden el compuesto activo (el activador del canal de K_{ATP}) y una matriz que comprende un agente gelificante que se hincha tras el contacto con un fluido acuoso. El compuesto activo atrapado en el gel es liberado lentamente en el cuerpo tras la disolución del gel. El compuesto activo puede estar dispersado uniformemente dentro de la matriz o puede estar presente en forma de bolsillos de fármaco en la matriz. Por ejemplo, el fármaco puede formularse en gránulos pequeños que están dispersados dentro de la matriz. Además, los gránulos del fármaco también pueden incluir una matriz, proporcionando así una matriz primaria y una secundaria, según se describe en la Patente de EE.UU. Nº 4.880.830 a favor de Rhodes.

20 El agente gelificante es preferiblemente un material polimérico que puede incluir, por ejemplo, cualquier polímero de liberación lenta farmacéuticamente aceptable soluble o insoluble en agua tal como goma xántica, gelatina, éteres de celulosa, goma arábica, goma de semilla de algarrobo, goma guar, polímero de carboxivinilo, goma de agar, goma de acacia, tragacanto, veegum, alginato de sodio o ácido alginico, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, o polímeros formadores de película tales como metil celulosa (MC), carboximetil celulosa (CMC), hidroxipropil metil celulosa, hiroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxietil celulosa (HEC), etil celulosa (EC), resinas acrílicas o mezclas de los anteriores (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. Nº 5.415.871).

30 El agente gelificante de la matriz también puede ser una goma heterodispersa que comprende un componente de heteropolisacárido y un componente de homopolisacárido que produce un gel de formación rápida y rígido según se describe en la Patente de EE.UU. Nº 5.399.359. La matriz también puede incluir un agente de reticulación tal como cationes metálicos monovalentes o multivalentes para añadir adicionalmente rigidez y disminuir la disolución de la matriz, ralentizando adicionalmente por tanto la liberación del fármaco. La cantidad de agente de reticulación que se va a añadir puede determinarse mediante el uso de métodos rutinarios para el artesano experto habitual.

35 La matriz de la composición de liberación controlada también puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y reconocidos por los expertos en la materia, es decir, excipientes de formulación. Dichos excipientes incluyen, por ejemplo, aglutinantes: polivinilpirrolidona, gelatina, pasta de almidón, celulosa microcristalina; diluyentes (o agentes de relleno): almidón, sacarosa, dextrosa, lactosa, fructosa, xilitol, sorbitol, cloruro de sodio, dextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio; y lubricantes: ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, Precirol (marca registrada) y coadyuvantes de fluidez, por ejemplo, talco o dióxido de silicio coloidal.

45 La matriz de la composición de liberación controlada puede incluir adicionalmente un material hidrófobo que ralentice la hidratación de la gente gelificante sin alterar la naturaleza hidrófila de la matriz, según se describe en la Patente de EE.UU. Nº 5.399.359. El polímero hidrófobo puede incluir, por ejemplo, una alquil celulosa tal como etil celulosa, otros materiales celulósicos hidrófobos, polímeros o copolímeros derivados de ésteres del ácido acrílico o metacrílico, copolímeros de ésteres del ácido acrílico y metacrílico, ceína, ceras, shellac, aceites vegetales hidrogenados, ceras y sustancias cerosas tales como cera de carnaúba, cera de espermaceti, cera de candellila, manteca de cacao, alcohol cetoestearílico, cera de abeja, ceresina, parafina, alcohol miristílico, alcohol estearílico, alcohol cetílico y ácido esteárico, y cualquier otro material hidrófobo farmacéuticamente aceptable conocido por los

expertos en la materia.

La cantidad de material hidrófobo incorporado en la composición de liberación controlada es aquella que sea eficaz para ralentizar la hidratación del agente gelificante sin alterar la matriz hidrófila formada tras la exposición a un entorno fluido. En ciertas formas de realización preferidas, el material hidrófobo está incluido en la matriz en una cantidad de desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso, y sustituye a la correspondiente cantidad del excipiente de formulación. Un disolvente para el material hidrófobo puede ser un disolvente acuoso u orgánico, o mezclas de los mismos.

Algunos ejemplos de alquil celulosas disponibles comercialmente son Aquacoat® (una dispersión acuosa de etil celulosa y disponible en FMC) y Surelease® (una dispersión acuosa de etil celulosa disponible en Colorcon). Algunos ejemplos de polímeros acrílicos disponibles comercialmente adecuados para su uso como material hidrófobo incluyen Eudragit® RS y RL (copolímeros de ésteres del ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido (por ejemplo, de 1:20 o de 1:40) en compuestos de amonio cuaternario).

La composición de liberación controlada también puede estar recubierta para retardar el acceso de los líquidos al compuesto activo y/o para retardar la liberación del compuesto activo a través del recubrimiento en película. El recubrimiento en película puede aportar características de gastrorresistencia y enterosolubilidad al resistir una rápida disolución de la composición en el tracto digestivo. El recubrimiento en película generalmente representa aproximadamente el 5 - 15 % en peso de la composición de liberación controlada. Preferiblemente, el peso del núcleo representa aproximadamente el 90 % de la composición, siendo el 10 % restante proporcionado por el recubrimiento. Dicho recubrimiento puede ser un recubrimiento en película como es bien conocido en la materia, e incluyen geles, ceras, grasas, emulsionantes, combinaciones de grasas y emulsionantes, polímeros, almidón, y similares.

Los polímeros y los copolímeros son útiles como recubrimientos en película fina. Los recubrimientos en disolución y los recubrimientos en dispersión pueden usarse para recubrir el compuesto activo, tanto solo como combinado con una matriz. El recubrimiento se aplica preferiblemente al fármaco o a la combinación de fármaco y matriz en forma de un núcleo sólido de material como es bien conocido en la materia.

Una solución de recubrimiento puede incluir polímeros tanto en disolventes orgánicos como en sistemas disolventes acuosos, y normalmente incluir adicionalmente uno o más compuestos que actúan como plastificantes. Algunos polímeros útiles para las composiciones de recubrimiento incluyen, por ejemplo, metil celulosa (Methocel® A; Dow Chemical Co.), hidroxipropilmetil celulosa con un peso molecular entre 1.000 y 4.000.000 (Methocel® E; Dow Chemical Co. o Pharmacoat®; Shin Etsu), hidroxipropil celulosa con un peso molecular de entre 2.000 y 2.000.000, etil celulosa, acetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa (Eastman Kodak), carboximetilcelulosa (Duodcel®), hidroxipropil ftalato de metil celulosa, etil celulosa, metil celulosa y, en general, derivados celulósicos, copolímero de ácido olimetacrílico-ácido metacrílico (de Tipo A 1:1 Eudragit L100; de Tipo B 1:2 Eudragit S100; y de Tipo C 1:1 Eudragit L100-55, dispersión acuosa al 30 % de sólidos, Eudragit L30D), éster poli(met)acrílico: poliacrilato de etilo, metacrilato de metilo 2:1), Eudragit NE30D dispersión acuosa al 30 % de sólidos, poliaminometacrilato Eudragit E100, copolímero de cloruro de polimetacrilato trimetilamonioetilo)-metacrilato de amonio, Eudragit RL30D y Eudragit RS30D, polímeros de carboxivinilo, alcoholes polivinílicos, glucanos escleroglucanos, mananos y xantanos.

Algunas dispersiones poliméricas acuosas incluyen Eudragit L30D y RS/RL30D, y NE30D, etil celulosa de la marca Aquacoat, etil celulosa de la marca Surelease, etil celulosa EC bry N-10F, acetato de celulosa de la marca Aquateric ftalate, acetato ftalato de polivinilo de la marca Coateric y acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa de la marca Aquacoat. La mayoría de estas dispersiones son látex, polvo de pseudolátex o medios en polvo micronizados.

Puede incluirse un agente plastificante en el recubrimiento para mejorar la elasticidad y la estabilidad de la película polimérica y para evitar cambios en la permeabilidad del polímero durante un almacenamiento prolongado. Dichos cambios pueden afectar a la velocidad de liberación del fármaco. Algunos agentes plastificantes convencionales adecuados incluyen, por ejemplo, ftalato de dietilo, triacetato de glicerol, monoglicéridos acetilados, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, aceite de ricino, ésteres del ácido cítrico, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, oxalato de dietilo, malato de dietilo, fumarato de dietilo, ftalato de dietilo, succinato de dietilo, malonato de dietilo, tartarato de dietilo, ftalato de dimetilo, glicerina, glicerol, triacetato de glicerilo, tributirato de glicerilo, aceite mineral y alcoholes de lanolina, vaselina y alcoholes de lanolina, ésteres del ácido ftálico, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de colza, aceite de sésamo, triacetina, citrato de tributilo, citrato de triethyl y citrato de triethylacetilo, o una mezcla de dos cualquiera o más de los anteriores. Los plastificantes que pueden usarse para los recubrimientos acuosos incluyen, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol (PEG 400), triacetina, polisorbato 80, citrato de triethyl y d-tartrato de dietilo.

Puede usarse una solución de recubrimiento que comprende una mezcla de hidroxipropilmetil celulosa y etil celulosa acuosa (por ejemplo, la marca Aquacoat) como polímero y sebacato de dibutilo como plastificante, para recubrir micropartículas. (Aquacoat es una dispersión polimérica acuosa de etil celulosa y contiene lauril sulfato de sodio y alcohol cetílico). Preferiblemente, el plastificante representa aproximadamente el 1 - 2 % de la composición.

Además de los polímeros, la capa de recubrimiento puede incluir un excipiente para ayudar en la formulación de la solución de recubrimiento. Dichos excipientes pueden incluir un agente lubricante o humectante. Algunos lubricantes adecuados como excipientes para el recubrimiento en película incluyen, por ejemplo, talco, estearato de calcio, dióxido de silicio coloidal, glicerina, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol y estearato de cinc, 5 estearato de aluminio o una mezcla de dos cualquiera o más de los anteriores. Algunos agentes humectantes adecuados incluyen, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, goma arábica, cloruro de benzalconio, cera emulsionante de cetomacrogol, alcohol cetosteárico, alcohol cetílico, colesterol, dietanolamina, docusato de sodio, estearato de sodio, cera emulsionante, monoestearato de glicerilo, hidroxipropil celulosa, alcoholes de lanolina, lecitina, aceite mineral, onoetanolamina, poloxámero, alquiléteres de polioxietileno, derivados de polioxietileno de aceite de ricino, 10 ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano, estearatos de polioxietileno, alginato de propilenglicol, ésteres de sorbitano, alcohol estearílico y trietanolamina, o una mezcla de dos cualquiera o más de los anteriores.

Las formulaciones de comprimido o de cápsula especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la formulación conjunta con un fármaco para el tratamiento de la obesidad (además del activador del canal de K_{ATP}). Algunos fármacos para 15 el tratamiento de la obesidad que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de sibutramina (5 - 30 mg/unidad), orlistat (50 - 360 mg/unidad), clorhidrato de fentermina o un complejo de resina (desde 15 hasta 40 mg/unidad), zonisamida (desde 100 hasta 600 mg/unidad) topiramato (desde 64 hasta 400 mg/unidad), clorhidrato de naltrexona (desde 50 hasta 600 mg/unidad), rimonabant (desde 5 hasta 20 mg/unidad), ADP356 (desde 5 hasta 25 mg/unidad), ATL962 (desde 20 hasta 400 mg/unidad) o AOD9604 (desde 1 hasta 10 mg/unidad). 20 Estas formulaciones se usan preferiblemente una vez al día. Para una dosificación de dos veces al día, la cantidad de activador del canal de K_{ATP} es la mitad de la cantidad que incluirá la formulación de una vez al día, y el fármaco para el tratamiento de la obesidad formulado conjuntamente es la mitad de la cantidad especificada. Algunos fármacos alternativos para el tratamiento de la obesidad pueden incluir: agonistas selectivos del receptor de la serotonina 2c, antagonistas de la dopamina, antagonistas del receptor cannabinoide-1, análogos de leptina, 25 promotores de transporte de leptina y/o del receptor de leptina, neuropéptido Y, antagonistas peptídicos relacionados con el agutí, promotores del transcrito regulado por proopiomelanocortina y cocaína y anfetamina, análogos de la hormona estimulante de melanocitos, agonistas del receptor de melanocortina-4 y agentes que afectan al metabolismo / actividad de la insulina, que incluyen inhibidores de la fosfatasa de proteína-tirosina 1B, antagonistas receptor-receptor activado por el proliferador de peroxisomas, bromocriptina de acción corta (ergoset), agonistas de la somatostatina (octreotide) y de la adiponectina, agentes de la ruta gastrointestinal-neural, incluyendo aquellos que aumentan la actividad de la colecistocinina, que aumentan la actividad del péptido glucagonoide-1 (extendina 4, 30 liraglutida, inhibidores de la peptidasa de dipeptidilo IV) y que aumentan la actividad proteica YY3-36, y aquellos que disminuyen la actividad de la grelina, así como análogos de amilina, agentes que pueden aumentar el índice metabólico en reposo (estimulantes / agonistas "selectivos" β -3, homólogos de la proteína desacoplante y agonistas del receptor tiroideo), antagonistas de la hormona concentradora de melanina, análogos de fitoestano, inhibidores de la amilasa, fragmentos de la hormona del crecimiento, análogos sintéticos del sulfato de deshidroepiandrosterona, antagonistas de la actividad de la hidroxiesteroide deshidrogenasa de adipocitos 11B de tipo 1, agonistas de la hormona liberadora de corticotropina, inhibidores de la síntesis de ácidos grasos, inhibidores de la carboxipeptidasa, indanonas / indanoles, aminosteroles y otros inhibidores de la lipasa gastrointestinal. 40

Las formulaciones en comprimidos o en cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la formulación conjunta con un fármaco para el tratamiento de la diabetes (además del activador del canal de K_{ATP}). Algunos fármacos para 45 el tratamiento de la diabetes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, acarbose (desde 50 hasta 300 mg/unidad), miglitol (desde 25 hasta 300 mg/unidad), clorhidrato de metformina (desde 300 hasta 2.000 mg/unidad), repaglinida (1 - 16 mg/unidad), nateglinida (desde 200 hasta 400 mg/unidad), rosiglitazona (desde 5 hasta 50 mg/unidad), metaglidase (desde 100 hasta 400 mg/unidad) o cualquier fármaco que mejore la sensibilidad a la insulina o que mejore la utilización y la captación de glucosa. Estas formulaciones se usan preferiblemente una vez al día. Para una dosificación de dos veces al día, la cantidad del activador del canal de K_{ATP} es la mitad de la cantidad incluida en la formulación de una vez al día y el fármaco para el tratamiento de la diabetes 50 es la mitad de la cantidad especificada.

Las formulaciones en comprimidos o en cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la formulación conjunta con un fármaco hipocolesterolemiante. Algunos fármacos hipocolesterolemiantes que pueden usarse incluyen, pero 55 no se limitan a, pravastatina o simvastatina o atorvastatina o fluvastatina o rosuvastatina o lovastatina (todos a entre 10 y 80 mg/unidad). Estas formulaciones se usan preferiblemente una vez al día. Para una dosificación de dos veces al día, la cantidad del activador del canal de K_{ATP} es preferiblemente de desde 25 hasta 200 mg/unidad, y el fármaco hipocolesterolemiante formulado conjuntamente es la mitad de la cantidad especificada.

Las formulaciones en comprimidos o en cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la formulación conjunta con un fármaco antidepresivo. Algunos fármacos antidepresivos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, 60 bromhidrato de citalopram (desde 10 hasta 80 mg/unidad), bromhidrato de escitalopram (desde 5 hasta 40 mg/unidad), maleato de fluvoxamina (desde 25 hasta 300 mg/unidad), clorhidrato de paroxetina (desde 12,5 hasta 75 mg/unidad), clorhidrato de fluoxetina (desde 30 hasta 100 mg/unidad), clorhidrato setralina de (desde 25 hasta 200 mg/unidad), clorhidrato de amitriptilina (desde 10 hasta 200 mg/unidad), clorhidrato de desipramina (desde hasta 300 mg/unidad), clorhidrato de nortriptilina (desde 10 hasta 150 mg/unidad), clorhidrato de duloxetina (desde 20 hasta 210 mg/unidad), clorhidrato de venlafaxina (desde 37.5 hasta 150 mg/unidad), sulfato de fenelzina 65

(desde 10 hasta 30 mg/unidad), clorhidrato de bupropión (desde 200 hasta 400 mg/unidad) o mirtazapina (desde 7,5 hasta 90 mg/unidad). Estas formulaciones se usan preferiblemente una vez al día. Para una dosificación de dos veces al día, la cantidad del activador del canal de K_{ATP} es preferiblemente la mitad de la cantidad incluida en la formulación de una vez al día y el fármaco antidepressivo formulado conjuntamente es la mitad de la cantidad especificada.

5

Las formulaciones en comprimidos o en cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la formulación conjunta con un fármaco antihipertensivo. Algunos fármacos antihipertensivos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, maleato de enalapril (desde 2,5 hasta 40 mg/unidad), captopril (desde 2,5 hasta 150 mg/unidad), lisinopril (desde 10 hasta 40 mg/unidad), clorhidrato de benazepril (desde 10 hasta 80 mg/unidad), clorhidrato de quinapril (desde 10 hasta 80 mg/unidad), peridopril erbumino (desde 4 hasta 8 mg/unidad), ramipril (desde 1,25 hasta 20 mg/unidad), trandolapril (desde 1 hasta 8 mg/unidad), fosinopril sódico (desde 10 hasta 80 mg/unidad), clorhidrato de moexipril (desde 5 hasta 20 mg/unidad), losartán potásico (desde 25 hasta 200 mg/unidad), irbesartán (desde 75 hasta 600 mg/unidad), valsartán (desde 40 hasta 600 mg/unidad), candesartán cilexetil (desde 4 hasta 64 mg/unidad), olmesartán medoxamil (desde 5 hasta 80 mg/unidad), telmisartán (desde 20 hasta 160 mg/unidad), mesilato de eprosartán (desde 75 hasta 600 mg/unidad), atenolol (desde 25 hasta 200 mg/unidad), clorhidrato de propranolol (desde 10 hasta 180 mg/unidad), tartrato, succinato o fumarato de metoprolol (todos a desde 25 hasta 400 mg/unidad), nadolol (desde 20 hasta 160 mg/unidad), clorhidrato de betaxolol (desde 10 hasta 40 mg/unidad), clorhidrato de acebutolol (desde 200 hasta 800 mg/unidad), pindolol (desde 5 hasta 20 mg/unidad), bisoprolol fumarato de (desde 5 hasta 20 mg/unidad), nifedipino (desde 15 hasta 100 mg/unidad), felodipino (desde 2,5 hasta 20 mg/unidad), besilato de amlodipino (desde 2,5 hasta 20 mg/unidad), nicardipino (desde 10 hasta 40 mg/unidad), nisoldipino (desde 10 hasta 80 mg/unidad), clorhidrato de terazosina (desde 1 hasta 20 mg/unidad), mesilato de doxasoxina (desde 4 hasta 16 mg/unidad), clorhidrato de prazosina (desde 2,5 hasta 10 mg/unidad) o clorhidrato de alfuzosina (desde 10 hasta 20 mg/unidad). Estas formulaciones se usan preferiblemente una vez al día. Para una dosificación de dos veces al día, la cantidad del activador del canal de K_{ATP} es preferiblemente la mitad de la cantidad incluida en la formulación de una vez al día, y el fármaco antihipertensivo formulado conjuntamente es la mitad de la cantidad especificada.

10

15

20

25

Las formulaciones en comprimidos o en cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la formulación conjunta con un diurético para el tratamiento del edema. Algunos directivos pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de amilorida (desde 1 hasta 10 mg/unidad), espironolactona (desde 10 hasta 100 mg/unidad), triamtereno (desde 25 hasta 200 mg/unidad), bumetanida (desde 0,5 hasta 4 mg/unidad), furosemida (desde 10 hasta 160 mg/unidad), ácido etacrínico o etacrinato de sodio (todos a desde 10 hasta 50 mg/unidad), tosemida (desde 5 hasta 100 mg/unidad), clortalidona (desde 10 hasta 200 mg/unidad), indapamida (desde 1 hasta 5 mg/unidad), hidroclorotiazida (desde 10 hasta 100 mg/unidad), clorotiazida (desde 50 hasta 500 mg/unidad), bendroflumetiazida (desde 5 hasta 25 mg/unidad), hidroflumetiazida (desde 10 hasta 50 mg/unidad), miticlotiazida (desde 1 hasta 5 mg/unidad) o politiazida (desde 1 hasta 10 mg/unidad). Estas formulaciones se usan preferiblemente una vez al día. Para una dosificación de dos veces al día, la cantidad del activador del canal de K_{ATP} es preferiblemente la mitad de la cantidad incluida en la formulación de una vez al día y el diurético formulado conjuntamente es la mitad de la cantidad especificada.

30

35

40

Las formulaciones en comprimidos o en cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la formulación conjunta con un fármaco antiinflamatorios o analgésicos. Algunos fármacos antiinflamatorios o analgésicos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, ácido acetilsalicílico (desde 100 hasta 1.000 mg/unidad), clorhidrato de tramadol (desde 25 hasta 150 mg/unidad), gabapentina (desde 100 hasta 800 mg/unidad), paracetamol (desde 100 hasta 1.000 mg/unidad), carbamazepina (desde 100 hasta 400 mg/unidad), ibuprofeno (desde 100 hasta 1.600 mg/unidad), ketoprofeno (desde 12 hasta 200 mg/unidad), fenprofeno sódico (desde 100 hasta 600 mg/unidad), flurbiprofeno sódico o flurbiprofeno (ambos a desde 50 hasta 200 mg/unidad), o combinaciones de cualquiera de estos con un esteroide o el ácido acetilsalicílico. Estas formulaciones se usan preferiblemente una vez al día. Para una dosificación de dos veces al día, la cantidad del activador del canal de K_{ATP} es preferiblemente la mitad de la cantidad incluida en la formulación de una vez al día y el diurético formulado conjuntamente es la mitad de la cantidad especificada.

45

50

Las formulaciones en comprimidos o en cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la formulación conjunta con un fármaco para el tratamiento de las comorbilidades asociadas con la obesidad que incluyen aquellas especificadas anteriormente para el tratamiento de la diabetes, el colesterol, la depresión, la hipertensión y el edema, o fármacos para el tratamiento de la aterosclerosis, la artrosis, la hernia de disco, la degeneración de las rodillas y las caderas, los cánceres de mama, de endometrio, cervicales, de colon, leucemia y de próstata, la hiperlipidemia, el asma / enfermedad reactiva de las vías aéreas, los cálculos biliares, la GERD, la apnea obstructiva del sueño, el síndrome de hipoventilación por obesidad, las hernias ventrales recurrentes, las irregularidades mensuales y la infertilidad.

55

60

Las formulaciones en comprimidos o en cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la formulación conjunta con un fármaco antipsicótico la combinación usada para el tratamiento de la afección psicótica y para el tratamiento o la prevención de la ganancia de peso, de la dislipidemia o de la tolerancia alterada a la glucosa en el individuo tratado. Algunos fármacos para el tratamiento de diversas afecciones psicóticas que pueden usarse incluyen, pero

65

- no se limitan a, litio o una sal del mismo (desde 250 hasta 2.500 mg/unidad), carbamazepina o una sal de la misma (desde 50 hasta 1.200 mg/unidad), valproato, ácido valproico o divalproex (desde 125 hasta 2.500 mg/unidad), lamotrigina (desde 12,5 hasta 200 mg/unidad), olanzapina (desde 5 hasta 20 mg/unidad), clozapina (desde 12,5 hasta 450 mg/unidad) o risperidona (desde 0,25 hasta 4 mg/unidad). Estas formulaciones conjuntas están
- 5 destinadas preferiblemente a una administración de una vez al día. Para una administración de dos veces al día, la cantidad del activador del canal de K_{ATP} es preferiblemente la mitad de la cantidad incluida en la formulación de una vez al día y el anti psicótico formulado conjuntamente es la mitad de la cantidad especificada.
- Las formulaciones en comprimidos o en cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la formulación conjunta
- 10 con un fármaco para el tratamiento o la prevención de una lesión isquémica o por reperfusión. Algunos fármacos para el tratamiento o la prevención de una lesión isquémica o por reperfusión que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a: heparinas de bajo peso molecular (dalteparina, enoxaparina, nadroparina, tinzaparina o danaparoid), ancrd, pentoxifilina, nimodipina, flunanizina, ebselen, tirilazad, clometiazol, un agonista del AMPA (GYKI 52466, NBQX, YM90K, zonampanel o MPQX), SYM 2081, selfotel, Cerestat, CP-101,606, dextrofanol, dextrometorfano, MK-
- 15 801, NPS 1502, remacemida, ACEA 1021, GV150526, eliprodilo, ifenprodilo, lubeluzol, naloxona, nalfemeno citicolina, acetil-1-carnitina, nifedipino, resveratrol, un derivado de nitrona, clopidogrel, dabigatram, prasugrel, troxoprodilo, AGY-94806 o KAI-9803.
- Se proporcionan formulaciones administradas una o dos veces al día a un sujeto obeso o con sobrepeso de forma
- 20 continua que dan como resultado una concentración del activador del canal de K_{ATP} en circulación suficiente para inducir una pérdida de peso. La pérdida de peso se produce mediante la pérdida preferente de grasa corporal. Puede producirse una pérdida de peso adicional cuando la formulación se administra junto con una dieta baja en calorías.
- Se proporcionan formulaciones de activadores del canal de K_{ATP} administradas en forma de una dosis individual a un
- 25 sujeto obeso, con sobrepeso o con tendencia a la obesidad que dan como resultado una inhibición de la secreción de insulina estimulada por el ayuno o por la glucosa durante aproximadamente 24 horas o durante aproximadamente 18 horas.
- Se proporcionan formulaciones de activadores del canal de K_{ATP} administradas en forma de una dosis individual a un
- 30 sujeto obeso, con sobrepeso o con tendencia a la obesidad que dan como resultado una elevación del gasto energético durante aproximadamente 24 horas o durante aproximadamente 18 horas.
- Se proporcionan formulaciones de activadores del canal de K_{ATP} administradas en forma de una dosis individual a un
- 35 sujeto obeso, con sobrepeso o con tendencia a la obesidad que dan como resultado una elevación de la beta oxidación de la grasa durante aproximadamente 24 horas o durante aproximadamente 18 horas.
- Se proporcionan formulaciones de activadores del canal de K_{ATP} administradas en forma de una dosis individual a un
- 40 sujeto hiperfágico obeso, con sobrepeso o con tendencia a la obesidad que dan como resultado una inhibición de la hiperfagia durante aproximadamente 24 horas o durante aproximadamente 18 horas.
- Las formulaciones administradas una o dos veces al día (cada 24 horas) a un sujeto de forma continua dan como
- 45 resultado una concentración del activador del canal de K_{ATP} en circulación suficiente bien un reposo de las células beta o bien un aumento en la sensibilidad a la insulina, o ambos. Dicho reposo de las células beta y dichas mejoras en la sensibilidad a la insulina pueden contribuir a un tratamiento eficaz de la diabetes de tipo I, de la diabetes de tipo II y de la prediabetes. Dicho reposo de las células beta y dichas mejoras en la sensibilidad a la insulina pueden contribuir a una restauración eficaz de la tolerancia normal a la glucosa en los sujetos diabéticos de tipo II y prediabéticos.
- Las diversas formulaciones farmacéuticas del activador del canal de K_{ATP} tienen una variedad aplicaciones,
- 50 incluyendo, pero no se limitan a: (1) el tratamiento de la obesidad; (2) la prevención del aumento de peso en individuos que están predispuestos a la obesidad; (3) el tratamiento de la hiperinsulinemia o del hiperinsulinismo; (4) el tratamiento de la hipoglucemia; (5) el tratamiento de la hiperlipidemia, (6) el tratamiento de la diabetes de tipo II, (7) la conservación de la función pancreática en diabéticos de tipo I; (8) el tratamiento del síndrome metabólico (o del
- 55 síndrome X); (9) la prevención de la transición desde una prediabetes a la diabetes, (10) la corrección de los defectos en la secreción de insulina y en la sensibilidad a la insulina que contribuyen a la prediabetes y a la diabetes de tipo II, (11) el tratamiento del síndrome del ovario poliquístico, (12) la prevención de las lesiones isquémicas o por reperfusión, (13) el tratamiento del aumento de peso, de la dislipidemia o de la alteración en la tolerancia a la glucosa en sujetos tratados con fármacos antipsicóticos, (14) la prevención del aumento de peso, de la dislipidemia o de la alteración en la tolerancia a la glucosa en sujetos tratados con fármacos antipsicóticos, y (15) el tratamiento
- 60 de cualquier enfermedad en la que la hiperlipidemia, la hiperinsulinemia, el hiperinsulinismo, la hiperlipidemia, la hiperfagia o la obesidad son factores que contribuyen a la gravedad o a la progresión de la enfermedad, incluyendo, pero no se limitan a, el síndrome de Prader Willi, el síndrome de Froelich, el síndrome de Cohen, el síndrome de Summit, el síndrome de Alstrom, el síndrome de Borjesen, el síndrome de Bardet-Biedl o la hiperlipoproteinemia de
- 65 los tipos I, II, III y IV.

5 En una forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso u obeso en forma de una dosis oral sólida una vez cada 24 horas para inducir una pérdida de peso. En algunas formas de realización adicionales, el individuo (a) no es un diabético de tipo I, (b) no es un diabético de tipo II, (c) no está experimentando una hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, (d) no tiene síndrome metabólico, o (e) no está experimentando hipertensión maligna.

10 En una forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso u obeso en forma de una dosis oral sólida dos veces cada 24 horas para inducir una pérdida de peso. Este tratamiento puede ser el único tratamiento para inducir una pérdida de peso. En algunas formas de realización adicionales, el individuo con sobrepeso u obeso (a) no tiene un tumor secretor de insulina, (b) no padece síndrome del ovario poliquístico, (c) no es un diabético de tipo I, (d) no es un diabético de tipo II, (e) no tiene síndrome metabólico, (f) no está experimentando una hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, (g) no ha sido tratado para la esquizofrenia con haloperidol, o (h) no está experimentando hipertensión maligna. En algunas formas de realización adicionales, el adolescente con sobrepeso u obeso (a) no ha sido diagnosticado como diabético de tipo I o de tipo II, (b) no está experimentando una hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, o (c) no ha sido diagnosticado de síndrome metabólico.

20 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso u obeso en forma de una forma de dosificación oral sólida tres veces cada 24 horas para inducir una pérdida de peso. Este tratamiento puede ser el único tratamiento para inducir una pérdida de peso. En algunas formas de realización adicionales, el individuo con sobrepeso u obeso (a) no tiene un tumor secretor de insulina, (b) no padece síndrome del ovario poliquístico, (c) no es un diabético de tipo I, (d) no es un diabético de tipo II, (e) no tiene síndrome metabólico, o (f) no está experimentando una hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos.

25 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo adolescente con sobrepeso u obeso en forma de una forma de dosificación oral sólida tres veces cada 24 horas para inducir una pérdida de peso. Este tratamiento puede ser el único tratamiento para inducir una pérdida de peso. En algunas formas de realización adicionales, el adolescente con sobrepeso u obeso (a) es un diabético de tipo I o de tipo II, (b) no está experimentando una hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos o (c) no tiene síndrome metabólico.

30 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} en forma de una forma de dosificación oral sólida tres veces cada 24 horas para inducir una pérdida de peso a un individuo adulto con sobrepeso u obeso que (a) no está recibiendo simultáneamente inyecciones de glucagón, triyodotiroxina o furosemida, (b) no está siendo tratado para la esquizofrenia con haloperidol, o (c) no está experimentando hipertensión maligna.

35 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso u obeso en forma de una forma de dosificación oral sólida cuatro veces cada 24 horas para inducir una pérdida de peso.

40 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso o u obeso en forma de una forma de dosificación oral sólida administrada una, dos, tres o cuatro veces cada 24 horas para inducir una pérdida de peso a una dosis diaria de entre 50 y 275 mg. En una forma de realización adicional, el individuo con sobrepeso u obeso (a) no es un diabético de tipo I, (b) no es un diabético de tipo II, (c) no padece una hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, o (d) no tiene síndrome metabólico.

45 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso u obeso en forma de una forma de dosificación oral sólida administrada una, dos, tres o cuatro veces cada 24 horas para inducir una pérdida de peso a una dosis diaria de entre 130 y 275 mg. En una forma de realización adicional, el individuo con sobrepeso u obeso (a) no es un diabético de tipo I, (b) no es un diabético de tipo II, (c) no padece una hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, o (d) no tiene síndrome metabólico.

50 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con tendencia al sobrepeso o a la obesidad en forma de una forma de dosificación oral sólida una, dos, tres o cuatro veces cada 24 horas para mantener una pérdida de peso, ya que es preferible mantener el peso de un individuo obeso una vez que se ha producido una cierta pérdida de peso cuando la alternativa es volver a ganar peso. En una forma de realización adicional, la dosis diaria administrada del activador del canal de K_{ATP} es de entre 50 y 275 mg.

55 En otras formas de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} en forma de una forma de dosificación oral sólida a un individuo con tendencia al sobrepeso o a la obesidad para (a) elevar el gasto energético, (b) elevar la beta oxidación de la grasa, o (c) reducir las concentraciones de triglicéridos en circulación.

60 En otras formas de realización, se administra una dosis oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} sobre una base prolongada a un individuo en necesidad del mismo para inducir la pérdida del 25 %, del 50 % o del 75 % de la grasa corporal inicial.

65 En otra forma de realización, se administra una dosis oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} sobre una base prolongada a un individuo en necesidad del mismo para inducir (a) la pérdida preferente de la grasa corporal, o (b) la

pérdida preferente de la grasa visceral corporal.

En algunas formas de realización adicionales, se administra una dosis oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} sobre una base prolongada una, dos o tres veces cada 24 horas a unas dosis diarias de entre 50 y 275 mg a un individuo para (a) inducir la pérdida del 25 %, del 50 % o del 75 % de la grasa corporal inicial, (b) inducir la pérdida preferente de la grasa corporal, o (c) inducir la pérdida preferente de la grasa visceral.

En otra forma de realización, se administra una dosis oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} a un individuo para inducir la pérdida preferente de la grasa corporal y para inducir una reducción en los triglicéridos en circulación.

En otra forma de realización, se administra conjuntamente una dosis oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} con sibutramina, orlistat, rimonabant, un supresor del apetito, un antidepresivo, un antiepiléptico, un diurético que no es furosemida, un fármaco que induce la pérdida de peso mediante un mecanismo que es distinto al de un activador del canal de K_{ATP} , un fármaco que induce la pérdida de peso mediante un mecanismo que es distinto al de un activador del canal de K_{ATP} pero no es metformina, furosemida ni triyodotiroxina, o un fármaco que disminuye la presión sanguínea, para inducir una pérdida de peso y/o para tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad en un individuo con sobrepeso, obeso o con tendencia a la obesidad. En algunas formas de realización adicionales, el individuo con sobrepeso, obeso o con tendencia a la obesidad (a) es un diabético de tipo I, (b) no es un diabético de tipo II, (c) no padece una hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, o (d) no tiene síndrome metabólico.

En otra forma de realización se administra conjuntamente una dosis oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} con un antidepresivo, un fármaco que disminuye la presión sanguínea, un fármaco que disminuye el colesterol, un fármaco que aumenta las HDL, un antiinflamatorio que no es un inhibidor de la Cox-2, un fármaco que disminuye los triglicéridos en circulación, a un individuo con tendencia al sobrepeso o a la obesidad para inducir una pérdida de peso y/o para tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad. En algunas formas de realización adicionales, el individuo con sobrepeso, obeso o con tendencia a la obesidad (a) no es un diabético de tipo I, (b) no es un diabético de tipo II, (c) no padece una hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, o (d) no tiene síndrome metabólico.

En otra forma de realización, se administra conjuntamente una dosis oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} con un fármaco que disminuye la presión sanguínea, un fármaco que disminuye el colesterol, un fármaco que aumenta las HDL, un antiinflamatorio que no es un inhibidor de la Cox-2, un fármaco que disminuye los triglicéridos en circulación, para mantener el peso y/o para tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad en un individuo con sobrepeso, obeso o con tendencia a la obesidad, ya que es preferible mantener el peso de un individuo obeso una vez que se ha producido una cierta pérdida de peso cuando la alternativa es volver a ganar peso. En algunas formas de realización adicionales, el individuo con sobrepeso, obeso o con tendencia a la obesidad (a) no es un diabético de tipo I, (b) no es un diabético de tipo II, (c) no padece una hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, o (d) no tiene síndrome metabólico.

En algunas formas de realización adicionales, se usa una formulación en comprimidos de un activador del canal de K_{ATP} se usa para administrar una dosis terapéuticamente eficaz de un activador del canal de K_{ATP} a un individuo obeso, con sobrepeso o con tendencia a la obesidad en necesidad del mismo para el tratamiento de la obesidad, para (a) proporcionar reposo a las células beta, (b) el tratamiento de la diabetes de tipo I o de tipo II, o (c) prevenir la aparición de la diabetes.

En algunas formas de realización adicionales, se administra conjuntamente una forma de dosificación oral sólida o una formulación en comprimidos de un activador del canal de K_{ATP} con fentermina o con un derivado de la misma a un adulto o a un adolescente obeso para inducir una pérdida de peso y/o para tratar la obesidad y las comorbilidades asociadas a la obesidad. En algunas formas de realización adicionales, se administra conjuntamente una forma de dosificación oral sólida o una formulación en comprimidos de un activador del canal de K_{ATP} con fentermina o con un derivado de la misma a un adulto o a un adolescente obeso para el tratamiento del síndrome metabólico en un paciente en necesidad del mismo.

En algunas formas de realización adicionales, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} a unas dosis de entre 50 y 275 mg/día con fentermina o con un derivado de la misma a unas dosis de entre 15 y 37,5 mg a un individuo con sobrepeso o u obeso para inducir una pérdida de peso, para el tratamiento del síndrome metabólico o para inducir una pérdida de peso y para tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad. En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación en comprimidos con fentermina o con un derivado de la misma para el tratamiento del síndrome metabólico en un paciente.

En otra forma de realización, se usa una formulación de disolución rápida de un activador del canal de K_{ATP} para proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz a un paciente en necesidad de la misma.

En algunas formas de realización adicionales, se administra un activador del canal de K_{ATP} una vez cada 24 horas a unas dosis de entre 125 mg y 275 mg a un individuo con sobrepeso o u obeso que no es un diabético de tipo II y que no está siendo tratado por una hipoglucemia nocturna.

- 5 En algunas formas de realización adicionales, se formula un activador del canal de K_{ATP} en forma de un comprimido o de una cápsula para su administración oral. El comprimido o la cápsula pueden formularse conjuntamente con metformina. En otra forma de realización, se formula un activador del canal de K_{ATP} en forma de una suspensión oral, y la suspensión oral puede encapsularse adicionalmente en otra forma de realización.
- 10 En otra forma de realización, se formula una sal farmacéutica de un activador del canal de K_{ATP} en forma de un comprimido o de una cápsula para su administración oral, o en forma de una suspensión oral o en forma de una solución oral, o en forma de una solución oral que está encapsulada. Si el activador es diazóxido, la sal preferiblemente no es una sal de sodio.
- 15 En otra forma de realización se formula conjuntamente un activador del canal de K_{ATP} con hidroclorotiazida, clorotiazida, ciclotiazida, benzotiazida, meticlotiazida, bendroflumetiazida, hidroflumetiazida, triclorometiazida o politiazida en una formulación farmacéutica adecuada para su administración oral.

- 20 Después de la administración de las formulaciones proporcionadas en este documento a seres humanos o a animales, se observan algunos o todos los siguientes efectos: (1) se reduce la producción de la lipasa de lipoproteínas por parte de los adipocitos; (2) aumenta la lipólisis por parte de los adipocitos; (3) se reduce la expresión de la sintasa de ácidos grasos por parte de los adipocitos; (4) se reduce la actividad de la deshidrogenasa de fosfato de gliceraldehído de los adipocitos; (5) se sintetizan y almacenan pocos o ningún triglicérido nuevo por parte de los adipocitos; (6) aumenta la expresión del receptor adrenérgico β_3 (β_3AR) una mejora en la función adrenérgica de los adipocitos; (7) se reduce la secreción de insulina estimulada por glucosa por parte de las células pancreáticas B; (8) disminuye la insulinemia; (9) aumentan los niveles de glucosa sanguínea; (10) aumenta la expresión de la proteína desacoplante 1 en los adipocitos; (11) aumenta la termogénesis en el tejido adiposo blanco y pardo; (12) se reduce la concentración plasmática de triglicéridos; (13) disminuyen las concentraciones de leptina en circulación; (14) se regulan por aumento los receptores de insulina; (15) aumenta la captación de glucosa; (16) se reduce la hiperplasia de los adipocitos; (17) se reduce la hipertrofia de los adipocitos; (18) disminuyen los índices de conversión de los preadipocitos en adipocitos; (19) se reducen los índices de hiperfagia, (20) aumenta la protección del SNC, del tejido cardíaco y de otros frente a una lesión isquémica o por reperfusión, (21) mejora la sensibilidad a la insulina, (22) elevadas concentraciones de insulina en el LCR, (23) elevadas concentraciones de adiponectina en circulación, (25) se reducen las concentraciones de triglicéridos en circulación, (26) mejora el reposo de las células beta.
- 25
- 30
- 35

- Las concentraciones umbral de la actual invención incluyen aquellas concentraciones de los activadores del canal de K_{ATP} en circulación resultantes de la administración del fármaco en forma de una formulación i.v., de una formulación oral de liberación inmediata, de una formulación de liberación controlada, de una formulación transdérmica o de una formulación intranasal a un individuo con sobrepeso u obeso que da como resultado (1) una supresión medible de los niveles de insulina en ayunas, (2) una supresión de los niveles de insulina en ayunas de al menos el 20 % con respecto a la medición en el momento inicial en el mismo individuo antes del tratamiento con los activadores del canal de K_{ATP} , (3) una supresión de los niveles de insulina en ayunas de al menos el 30 % con respecto a la medición en el momento inicial en el mismo individuo antes del tratamiento con los activadores del canal de K_{ATP} , (4) una supresión de los niveles de insulina en ayunas de al menos el 40 % con respecto a la medición en el momento inicial en el mismo individuo antes del tratamiento con los activadores del canal de K_{ATP} , (5) una supresión de los niveles de insulina en ayunas de al menos el 50 % con respecto a la medición en el momento inicial en el mismo individuo antes del tratamiento con los activadores del canal de K_{ATP} , (6) una supresión de los niveles de insulina en ayunas de al menos el 60 % con respecto a la medición en el momento inicial en el mismo individuo antes del tratamiento con los activadores del canal de K_{ATP} , (7) una supresión de los niveles de insulina en ayunas de al menos el 70 % con respecto a la medición en el momento inicial en el mismo individuo antes del tratamiento con los activadores del canal de K_{ATP} , (8) una supresión de los niveles de insulina en ayunas de al menos el 80 % con respecto a la medición en el momento inicial en el mismo individuo antes del tratamiento con los activadores del canal de K_{ATP} , (9) una pérdida de peso, (10) una elevación del gasto energético en reposo, o (11) una elevación de la oxidación de la grasa o de los ácidos grasos. Los efectos umbrales de la actual invención incluyen aquellas concentraciones de los activadores del canal de K_{ATP} en circulación resultantes de la administración de una formulación i.v. del fármaco, o de una formulación oral de liberación inmediata del fármaco, o de una formulación de liberación controlada del fármaco, o de una formulación de liberación sostenida, o de una formulación transdérmica, o de una formulación intranasal del fármaco, a un individuo con tendencia a la obesidad que da como resultado (1) una pérdida de peso y (2) el mantenimiento del peso. Los efectos umbrales de la actual invención incluyen aquellas concentraciones de los activadores del canal de K_{ATP} en circulación resultantes de la administración de una formulación i.v. del fármaco, o de una formulación oral de liberación inmediata del fármaco, o de una formulación de liberación controlada del fármaco, o de una formulación de liberación sostenida, o de una formulación transdérmica, o de una formulación intranasal del fármaco, a un individuo prediabético que da como resultado una prevención de la transición hacia la diabetes. Los efectos umbrales de la actual invención incluyen aquellas concentraciones de los activadores del canal de K_{ATP} en circulación resultantes de la administración de una formulación i.v. del fármaco, o de una formulación oral de
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

liberación inmediata del fármaco, o de una formulación de liberación controlada del fármaco, o de una formulación de liberación sostenida, o de una formulación transdérmica, o de una formulación intranasal del fármaco, a un individuo con diabetes de tipo 1 que da como resultado el reposo de las células beta.

- 5 El modo de acción por el cual se mantiene o se pierde el peso como resultado de la administración prolongada de los activadores del canal de K_{ATP} en individuos con sobrepeso, obesos o con tendencia a la obesidad de este documento incluye, pero no se limita a, uno o más de (1) un aumento en el gasto energético, (2) un aumento en la oxidación de la grasa y de ácidos grasos, (3) un aumento de la lipólisis en el tejido adiposo, (4) v aumento en la captación de glucosa por parte de los tejidos, un aumento en la sensibilidad a la insulina (5) una mejor respuesta beta adrenérgica. El modo de acción por el cual se mantiene o se pierde el peso como resultado de la administración prolongada de los activadores del canal de K_{ATP} a individuos obesos o con tendencia a la obesidad según se proporciona en este documento también puede incluir la supresión del apetito.

15 La administración prolongada de las formulaciones farmacéuticas de los activadores del canal de K_{ATP} a seres humanos o a animales con sobrepeso u obesos da como resultado una pérdida de peso sustancial y sostenida que incluye algunos o todos los siguientes efectos: (1) pérdida preferente de la grasa corporal; (2) pérdida de más del 25 % de la masa de grasa corporal inicial; (3) pérdida de más del 50 % de la masa de grasa corporal inicial; (4) pérdida de más del 75 % de la masa de grasa corporal inicial; (5) aumento significativo en el gasto energético en reposo; (6) aumento en la oxidación de la grasa y de los ácidos grasos; (7) reducción en la presión sanguínea; (8) se reduce la producción de la lipasa de lipoproteínas por parte de los adipocitos; (9) se aumenta la lipólisis por parte de los adipocitos; (10) se reduce la expresión de la sintasa de ácidos grasos por parte de los adipocitos; (11) se reduce la actividad de la deshidrogenasa de fosfato de gliceraldehído de los adipocitos; (12) se sintetizan y almacenan pocos o ningún triglicérido nuevo por parte de los adipocitos; (13) aumenta la expresión del receptor adrenérgico β_3 (β_3AR) y mejora la función adrenérgica de los adipocitos; (14) se reduce la secreción de insulina estimulada por glucosa por parte de las células pancreáticas B; (15) disminuye la insulinemia; (16) aumentan los niveles de glucosa sanguínea; (17) aumenta la expresión de la proteína desacoplante 1 en los adipocitos; (18) aumenta la termogénesis en el tejido adiposo blanco y pardo; (19) se reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos; (20) disminuyen las concentraciones de leptina en circulación; (21) se regulan por aumento los receptores de insulina; (22) aumenta la captación de glucosa; (23) se reduce la hiperplasia de los adipocitos; (24) se reduce la hipertrofia de los adipocitos; (25) disminuyen los índices de conversión de los preadipocitos en adipocitos; (26) se reducen los índices de hiperfagia; (27) pérdida secuencial en primer lugar del tejido adiposo más activo metabólicamente (visceral), seguido de la pérdida del tejido adiposo menos activo metabólicamente, (28) elevación de las concentraciones de adiponectina en circulación, (29) elevación de los niveles de insulina en el líquido cefalorraquídeo, (30) aumento del ARNm de insulina en los islotes y del contenido en insulina, o (31) aumento de la eficacia metabólica de la insulina.

40 La administración prolongada de las formulaciones farmacéuticas de los activadores del canal de K_{ATP} a seres humanos o a animales con tendencia a la obesidad, incluyendo a individuos que han experimentado varios tipos de cirugía bariátrica, da como resultado un mantenimiento sostenido del peso, incluyendo algunos o todos los siguientes efectos: (1) aumento en el gasto energético en reposo; (2) aumento en la oxidación de la grasa y de los ácidos grasos; (3) reducción en la presión sanguínea; (4) se reduce la producción de la lipasa de lipoproteínas por parte de los adipocitos; (5) se aumenta la lipólisis por parte de los adipocitos; (6) se reduce la expresión de la sintasa de ácidos grasos por parte de los adipocitos; (7) se reduce la actividad de la deshidrogenasa de fosfato de gliceraldehído de los adipocitos se reduce; (8) se sintetizan y almacenan pocos o ningún triglicérido nuevo por parte de los adipocitos; (9) aumenta la expresión del receptor adrenérgico β_3 (β_3AR) y mejora la función adrenérgica de los adipocitos; (10) se reduce la secreción de insulina estimulada por glucosa por parte de las células pancreáticas B; (11) disminuye la insulinemia; (12) aumentan los niveles de glucosa sanguínea; (13) aumenta la expresión de la proteína desacoplante 1 en los adipocitos; (14) aumenta la termogénesis en el tejido adiposo blanco y pardo; (15) se reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos; (16) disminuye la concentración de leptina en circulación; (17) se regulan por aumento los receptores de insulina; (18) aumenta la captación de glucosa; (19) se reduce la hiperplasia de los adipocitos; (20) se reduce la hipertrofia de los adipocitos; (21) disminuyen los índices de conversión de los preadipocitos en adipocitos; y (22) se reducen los índices de hiperfagia, (23) elevada concentración de adiponectina en circulación, (24) elevación de los niveles de insulina en el líquido cefalorraquídeo, (25) aumento del ARNm de insulina en los islotes y del contenido en insulina, o (26) aumento de la eficacia metabólica de la insulina.

60 La administración inmediata o prolongada de las formulaciones de los activadores del canal de K_{ATP} a seres humanos o a animales prediabéticos o diabéticos de tipo I da como resultado la prevención de la insuficiencia de las células beta, una mejora en el control de la glucemia y la prevención de la transición desde una prediabetes hacia una diabetes, incluyendo algunos o todos los siguientes efectos: (1) aumento en el gasto energético en reposo; (2) aumento en la oxidación de la grasa y de los ácidos grasos; (3) reducción en la presión sanguínea; (4) se reduce la producción de la lipasa de lipoproteínas por parte de los adipocitos; (5) se aumenta la lipólisis por parte de los adipocitos; (6) se reduce la expresión de la sintasa de ácidos grasos por parte de los adipocitos; (7) se reduce en la actividad de la deshidrogenasa de fosfato de gliceraldehído de los adipocitos se reduce; (8) se sintetizan y almacenan pocos o ningún triglicérido nuevo por parte de los adipocitos; (9) aumenta la expresión del receptor adrenérgico β_3 (β_3AR) y mejora la función adrenérgica de los adipocitos; (10) se reduce la secreción de insulina

estimulada por glucosa por parte de las células pancreáticas B; (11) disminuye la insulinemia; (12) aumentan los niveles de glucosa sanguínea; (13) aumenta la expresión de la proteína desacoplante 1 en los adipocitos; (14) aumenta la termogénesis en el tejido adiposo blanco y pardo; (15) se reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos; (16) disminuyen la concentración de leptina en circulación; (17) se regulan por aumento los receptores de insulina; (18) aumenta la captación de glucosa; (19) se reduce la hiperplasia de los adipocitos; (20) se reduce la hipertrofia de los adipocitos; (21) disminuyen los índices de conversión de los preadipocitos en adipocitos; (22) se reducen los índices de hiperfagia, (23) elevada concentración de adiponectina en circulación, (24) elevación de los niveles de insulina en el líquido cefalorraquídeo, (25) aumento del ARNm de insulina en los islotes y del contenido en insulina, o (26) aumento de la eficacia metabólica de la insulina.

La administración inmediata o prolongada de las formulaciones de los activadores del canal de K_{ATP} a seres humanos o a animales que presentan riesgo de sufrir un infarto de miocardio o una apoplejía, o que experimentan un procedimiento quirúrgico que restaura el flujo sanguíneo al corazón o al cerebro, da como resultado una mejora en los resultados terapéuticos tras la cirugía, o después de la aparición del infarto de miocardio o de la apoplejía, al mejorar la supervivencia del tejido después de restaurar el flujo sanguíneo, reduciendo el aturdimiento del tejido y alterando la naturaleza de las respuestas inflamatorias.

Las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en este documento están diseñadas para ser usadas en el tratamiento de la obesidad, de la hiperlipidemia, de la hipertensión, en el mantenimiento del peso, de la diabetes de tipo I, de la prediabetes, de la diabetes de tipo II o de cualquier afección en la que la pérdida de peso, la reducción en los triglicéridos en circulación o el reposo de las células beta contribuya a proporcionar unos resultados terapéuticos en un abanico de modificaciones críticas en las respuestas farmacodinámicas y farmacocinéticas a las dosis administradas de los activadores del canal de K_{ATP} , modificaciones que incluyen una o más de las siguientes: (1) prolongación del efecto farmacodinámico de una dosis administrada hasta más de 24 horas medida por la supresión de la secreción de insulina, (2) proporcionar una captación sustancial del principio activo farmacéutico en el intestino delgado (3) proporcionar una captación sustancial del principio activo farmacéutico en el intestino grueso, (4) dar como resultado una disminución en la $C_{máx}$ con respecto a los actuales productos en suspensiones orales o en cápsulas para la misma dosis de principio activo farmacéutico administrada, (5) proporcionar unas concentraciones en circulación de principio activo farmacéutico no unido por encima de las concentraciones umbrales durante 24 horas o más desde una única dosis administrada y (6) proporcionar una absorción más coherente del fármaco por parte de los individuos tratados en comparación con las formulaciones en cápsulas existentes.

Las formulaciones farmacéuticas conjuntas de la actual invención, diseñadas para tratar varias afecciones en seres humanos y en animales, incluyen la combinación de los activadores del canal de K_{ATP} con: (1) un diurético, (2) un fármaco que disminuye la presión sanguínea, (3) un fármaco que suprime el apetito, (4) un antagonista del receptor cannabinoide, (5) un fármaco que suprime la acción de las lipasas gástricas, (6) cualquier fármaco que se use para la inducción de una pérdida de peso, (7) un fármaco que disminuye el colesterol, (8) un fármaco que disminuye el colesterol unido a las LDL, (9) un fármaco que mejora la sensibilidad a la insulina, (10) un fármaco que mejora la utilización o la captación de glucosa, (11) un fármaco que reduce la incidencia de placas ateroscleróticas, (12) un fármaco que reduce la inflamación, (13) un fármaco que es un antidepresivo, (14) un fármaco que es un antiepiléptico, o (15) un fármaco que es un antipsicótico.

El tratamiento de seres humanos o de animales de la actual invención mediante el uso de las formulaciones farmacéuticas de activadores del canal de K_{ATP} da como resultado una reducción en la incidencia de efectos secundarios adversos que incluyen, pero no se limitan a, edema, retención de líquidos, una reducción en el índice de excreción de sodio, cloruro y ácido úrico, hiperglucemia, cetoacidosis, náuseas, vómitos, dispepsia, oclusión intestinal y dolores de cabeza. Estas reducciones en la frecuencia de los efectos secundarios adversos se consiguen mediante: (1) el inicio de la dosificación de individuos con dosis subterapéuticas y el aumento gradual por etapas de la dosis diaria hasta que se consigue la dosis terapéutica, en el que el número de días durante los cuales se efectúa el aumento de la dosis es de entre 2 y 10, (2) el uso de la dosis eficaz más baja para conseguir el efecto terapéutico deseado, (3) el uso de una formulación farmacéutica que retrasa la liberación del principio activo hasta que se ha completado el tránsito gástrico, (4) el uso de una formulación farmacéutica que retrasa la liberación del principio activo hasta que se ha completado el tránsito gástrico (5) el uso de una formulación farmacéutica que da como resultado unos menores niveles de pico del fármaco en circulación en comparación con una formulación en suspensión oral o en cápsulas de liberación inmediata para la misma dosis administrada y (6) la optimización de la cronología de administración de las dosis durante el día y con respecto a las comidas.

El tratamiento de pacientes que padecen el síndrome de Prader Willi, el síndrome de Froelich's, el síndrome de Cohen, el síndrome de Summit, el síndrome de Alstrom, el síndrome de Borjesen, el síndrome de Bardet-Biedl y una hiperlipoproteinemia de los tipos I, II, III y IV con la actual invención mediante el uso de las formulaciones farmacéuticas de los activadores del canal de K_{ATP} da como resultado algunos o todos los siguientes resultados terapéuticos: (1) pérdida de peso, (2) índices reducidos de ganancia de peso, (3) inhibición de la hiperfagia, (4) reducción en la incidencia de la tolerancia alterada a la glucosa, de la prediabetes o de la diabetes, (5) reducción en la incidencia de la insuficiencia cardíaca congestiva, (6) reducción en la hipertensión y (7) índices reducidos de mortalidad por cualquier causa.

El tratamiento de sujetos prediabéticos con la actual invención mediante el uso de las formulaciones farmacéuticas de los activadores del canal de K_{ATP} da como resultado algunos o todos los siguientes resultados terapéuticos: (1) pérdida de peso, (2) restauración de la tolerancia normal a la glucosa, (3) índices retrasados de progresión hacia una diabetes, (4) reducción en la hipertensión y (5) índices reducidos de mortalidad por cualquier causa.

5 El tratamiento de sujetos diabéticos con la actual invención mediante el uso de formulaciones farmacéuticas de los activadores del canal de K_{ATP} da como resultado algunos o todos los siguientes resultados terapéuticos: (1) pérdida de peso, (2) restauración de la tolerancia normal a la glucosa, (3) índices retrasados de progresión de la diabetes, (4) mejoras en la tolerancia a la glucosa, (5) reducción en la hipertensión y (6) índices reducidos de mortalidad por cualquier causa.

15 La administración conjunta de fármacos con las formulaciones de los activadores del canal de K_{ATP} en el tratamiento de enfermedades de sujetos humanos y de animales con sobrepeso, obesos o con tendencia a la obesidad, implica la administración conjunta de una formulación farmacéuticamente aceptable de los activadores del canal de K_{ATP} con una formulación aceptable de: (1) Sibutramina, (2) orlistat, (3) Rimonabant, (4) un fármaco que es un supresor del apetito, (5) cualquier fármaco usado para la inducción de una pérdida de peso en un individuo obeso o con sobrepeso, (6) un diurético no tiazida, (7) un fármaco que disminuye el colesterol, (8) un fármaco que aumenta el colesterol en las HDL, (9) un fármaco que disminuye el colesterol en las LDL, (10) un fármaco que disminuye la presión sanguínea, (11) un fármaco que es un antidepresivo, (12) un fármaco que mejora la sensibilidad a la insulina, (13) un fármaco que mejora la utilización y la captación de glucosa (14) un fármaco que es un antiépiléptico, (15) un fármaco que es un antiinflamatorio, o (16) un fármaco que disminuye los triglicéridos en circulación.

25 La administración conjunta de fármacos con las formulaciones de los activadores del canal de K_{ATP} en el tratamiento o la prevención de la ganancia de peso, de la dislipidemia o de la tolerancia alterada a la glucosa en sujetos tratados con fármacos antipsicóticos implica la administración conjunta de una formulación farmacéuticamente aceptable de los activadores del canal de K_{ATP} con una formulación aceptable de: litio, carbamazepina, ácido valproico y divalproex y lamotrigina, antidepresivos clasificados generalmente como inhibidores de la monoaminoxidasa que incluyen isocarboxazid, sulfato de fenelzina y sulfato de tranilcipromina, antidepresivos tricíclicos que incluyen doxepina, clomipramina, amitriptilina, maprotilina, desipromina, nortriptilina, desipramina, doxepina, trimipramina, imipramina y protriptilina, antidepresivos tetracíclicos que incluyen mianserina, mirtazapina, maprotilina, oxaprotlina, delequamina, levoprotlina, triflucarbina, setiptilina, lortalina, azipramina, maleato de aptazapina y pirlindol y los principales tranquilizantes y antipsicóticos atípicos que incluyen paloproxidol, perfenazina, tiordazina, risperidona, clozapina, olanzapina y clorpromazina.

35 En una forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso u obeso en forma de una suspensión oral, o una cápsula o un comprimido de liberación inmediata o una formulación de liberación controlada o una formulación transdérmica o una formulación intranasal, para alcanzar y mantener la concentración umbral necesaria para reducir perceptiblemente los niveles de insulina en ayunas durante un periodo prolongado. Preferiblemente la formulación del activador del canal de K_{ATP} reduce los niveles de insulina en ayunas en al menos un 20 %, más preferiblemente en al menos un 30 %, más preferiblemente en al menos un 40 %, más preferiblemente en al menos un 50 %, más preferiblemente en al menos un 60 % más preferiblemente en al menos un 70 % y más preferiblemente en al menos un 80 %. Los niveles de insulina en ayunas se miden habitualmente mediante el uso de la prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT). Después de un ayuno de una noche, un paciente ingiere una cantidad conocida de glucosa. Los niveles de glucosa iniciales se determinan midiendo los niveles de glucosa previos a la prueba en sangre y en orina. Los niveles de insulina en sangre se miden mediante una extracción de sangre cada hora después de que se haya consumido la glucosa durante hasta tres horas. En un ensayo de glucosa en ayunas, los individuos con unos valores de glucosa en plasma glucosa mayores de 200 mg/dl a las 2 horas después de la carga de glucosa indican una tolerancia alterada a la glucosa.

50 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso u obeso en forma de una suspensión oral o de una cápsula o de un comprimido de liberación inmediata o de una formulación de liberación controlada o de una formulación transdérmica o de una formulación intranasal, para alcanzar y mantener la concentración umbral necesaria para inducir una pérdida de peso durante un periodo prolongado.

55 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso u obeso en forma de una suspensión oral o de una cápsula o de un comprimido de liberación inmediata o de una formulación de liberación controlada o de una formulación transdérmica o de una formulación intranasal, para alcanzar y mantener la concentración umbral necesaria para elevar el gasto energético en reposo durante un periodo prolongado.

60 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso u obeso en forma de una suspensión oral o de una cápsula o de un comprimido de liberación inmediata o de una formulación de liberación controlada o de una formulación transdérmica o de una formulación intranasal, para alcanzar y mantener la concentración umbral necesaria para elevar la oxidación de grasa y de ácidos grasos durante un periodo prolongado.

65

En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con tendencia a la obesidad en forma de una suspensión oral o de una cápsula o de un comprimido de liberación inmediata o de una formulación de liberación controlada o de una formulación transdérmica o de una formulación intranasal, para alcanzar y mantener la concentración umbral necesaria para inducir una pérdida de peso durante un periodo prolongado.

5 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con tendencia a la obesidad en forma de una suspensión oral o de una cápsula o de un comprimido de liberación inmediata o de una formulación de liberación controlada o de una formulación transdérmica o de una formulación intranasal, para alcanzar y mantener la concentración umbral necesaria para mantener el peso durante un periodo prolongado.

10 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso u obeso en forma de una suspensión oral o de una cápsula o de un comprimido de liberación inmediata o de una formulación de liberación controlada o de una formulación transdérmica o de una formulación intranasal, para alcanzar y mantener una concentración de fármaco por encima de la concentración umbral necesaria para inducir una pérdida de peso durante un periodo prolongado.

15 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso u obeso en forma de una suspensión oral o de una cápsula o de un comprimido de liberación inmediata o de una formulación de liberación controlada o de una formulación transdérmica o de una formulación intranasal, durante un periodo prolongado de tiempo para la reducción de la grasa corporal en más del 25 %, más preferiblemente en al menos un 50 % y más preferiblemente en al menos un 75 %.

20 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso u obeso en forma de una suspensión oral o de una cápsula o de un comprimido de liberación inmediata o de una formulación de liberación controlada o de una formulación transdérmica o de una formulación intranasal, durante un periodo prolongado de tiempo para reducir preferentemente los depósitos grasos viscerales.

25 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso u obeso en forma de una suspensión oral o de una cápsula o de un comprimido de liberación inmediata o de una formulación de liberación controlada o de una formulación transdérmica o de una formulación intranasal, durante un periodo prolongado tiempo para reducir los depósitos grasos viscerales y otros depósitos grasos.

30 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo normoinsulinémico con sobrepeso u obeso en forma de una suspensión oral o de una cápsula o de un comprimido de liberación inmediata o de una formulación de liberación controlada o de una formulación transdérmica o de una formulación intranasal, para alcanzar y mantener una concentración de fármaco por encima de la concentración umbral necesaria para inducir una pérdida de peso durante un periodo prolongado.

35 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo prediabético en forma de una suspensión oral o de una cápsula o de un comprimido de liberación inmediata o de una formulación de liberación controlada o de una formulación transdérmica o de una formulación intranasal, para alcanzar y mantener una concentración de fármaco por encima de la concentración umbral necesaria para la prevención de la transición hacia una diabetes durante un periodo prolongado.

40 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo diabético de tipo 1 individual en forma de una suspensión oral o de una cápsula o de un comprimido de liberación inmediata o de una formulación de liberación controlada o de una formulación transdérmica o de una formulación intranasal, para alcanzar y mantener una concentración de fármaco por encima de la concentración umbral necesaria para inducir el reposo de las células beta durante un periodo prolongado.

45 En otra forma de realización, se administra un activador del canal de K_{ATP} a un individuo diabético de tipo 1 individual en forma de una suspensión oral o de una cápsula o de un comprimido de liberación inmediata o de una formulación de liberación controlada o de una formulación transdérmica o de una formulación intranasal, para alcanzar y mantener una concentración de fármaco por encima de la concentración umbral necesaria para inducir el reposo de las células beta durante un periodo prolongado.

50 En otra forma de realización, se administra una única dosis de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} a un individuo en necesidad de la misma que da como resultado una concentración en circulación del fármaco activo suficiente para disminuir la secreción de insulina que da como resultado una concentración del fármaco activo en circulación suficiente para disminuir la secreción de insulina durante 24 horas o más.

55 En otra forma de realización, se administra una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} sobre una base prolongada a un individuo en necesidad de la misma no más de una vez cada 24 horas que da como resultado una concentración en circulación del fármaco activo suficiente para disminuir la secreción de insulina sobre una base continua.

60 En otra forma de realización, se administra una única dosis de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} a un individuo en necesidad de la misma que da como resultado una concentración en circulación del fármaco activo suficiente para elevar los ácidos grasos no esterificados en circulación durante 24 horas o más.

65

- En otra forma de realización, se administra una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} sobre una base prolongada a un individuo en necesidad de la misma no más de una vez cada 24 horas que da como resultado una concentración en circulación del fármaco activo suficiente para elevar los ácidos grasos no esterificados en circulación sobre una base continua.
- 5 En otra forma de realización, se administra una única dosis de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} a un individuo en necesidad de la misma que da como resultado una concentración en circulación del fármaco activo suficiente para tratar la hipoglucemia en circulación durante 24 horas o más.
- 10 En otra forma de realización, se administra una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} sobre una base prolongada a un individuo en necesidad de la misma no más de una vez cada 24 horas que da como resultado una concentración en circulación del fármaco activo suficiente para tratar la hipoglucemia sobre una base continua.
- 15 En otra forma de realización, se administra una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} sobre una base prolongada a un individuo en necesidad de la misma no más de una vez cada 24 horas que da como resultado una concentración en circulación del fármaco activo suficiente para inducir una pérdida de peso sobre una base continua.
- 20 En otra forma de realización, se administra una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} sobre una base prolongada a un individuo en necesidad de la misma no más de una vez cada 24 horas que da como resultado una concentración en circulación del fármaco activo suficiente para mantener el peso sobre una base continua, ya que es preferible mantener el peso de un individuo obeso una vez que se ha producido una cierta pérdida de peso cuando la alternativa es volver a ganar peso.
- 25 En otra forma de realización, se administra una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} sobre una base prolongada a un individuo en necesidad de la misma no más de una vez cada 24 horas que da como resultado una concentración en circulación del fármaco activo suficiente para reducir los niveles de triglicéridos en circulación sobre una base continua.
- 30 En otra forma de realización, se administra una única dosis de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} a un individuo en necesidad de la misma que da como resultado una concentración en circulación del fármaco activo suficiente para reducir o prevenir una lesión isquémica o por reperfusión en la circulación durante 24 horas o más.
- 35 En otra forma de realización, se administra una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} sobre una base prolongada a un individuo en necesidad de la misma no más de una vez cada 24 horas que da como resultado una concentración en circulación del fármaco activo suficiente para reducir o prevenir una lesión isquémica o por reperfusión sobre una base continua.
- 40 En otra forma de realización, la frecuencia de efectos adversos del tratamiento con un activador del canal de K_{ATP} se reduce mediante el uso de una formulación farmacéuticamente aceptable de diazóxido o de sus derivados, que se administra a un individuo en necesidad de la misma sobre una base diaria en la que se sabe que la primera dosis es subterapéutica y posteriormente se aumenta gradualmente la dosis diaria hasta que se alcanza la dosis terapéutica.
- 45 En otra forma de realización, la frecuencia de efectos adversos del tratamiento con un activador del canal de K_{ATP} se reduce mediante el uso de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} que se administra a un individuo en necesidad de la misma sobre una base diaria en la que el principio activo no es liberado desde la formulación hasta que se ha completado el tránsito gástrico.
- 50 En otra forma de realización, la frecuencia de efectos adversos del tratamiento con un activador del canal de K_{ATP} se reduce mediante el uso de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} que se administra a un individuo en necesidad de la misma sobre una base diaria en la que el principio activo no es liberado desde la formulación hasta que se ha completado el tránsito gástrico.
- 55 En otra forma de realización, la frecuencia de efectos adversos del tratamiento con un activador del canal de K_{ATP} se reduce mediante el uso de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} que se administra a un individuo en necesidad de la misma sobre una base diaria en la que la concentración máxima del principio activo en circulación es menor de la que se conseguiría mediante la administración de la misma dosis mediante el uso de una suspensión oral o de una formulación en cápsulas.
- 60 En otra forma de realización, la frecuencia de efectos adversos del tratamiento con un activador del canal de K_{ATP} se reduce mediante el uso de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} que se administra a un individuo en necesidad de la misma sobre una base diaria en la que se sabe que la primera dosis es subterapéutica y posteriormente se aumenta gradualmente la dosis diaria hasta que se alcanza la dosis terapéutica, el principio activo no es liberado desde la formulación hasta que se ha completado el tránsito gástrico y en la que la
- 65

concentración máxima del principio activo en circulación es menor de la que se conseguiría mediante la administración de la misma dosis mediante el uso de una suspensión oral o de una formulación en cápsulas.

5 En otra forma de realización, la frecuencia de efectos adversos del tratamiento con un activador del canal de K_{ATP} se reduce mediante el uso de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} que se administra a un individuo con sobrepeso u obeso en necesidad de la misma sobre una base diaria en la que se sabe que la primera dosis es subterapéutica y posteriormente se aumenta gradualmente la dosis diaria hasta que se alcanza la dosis terapéutica, el principio activo no es liberado desde la formulación hasta que se ha completado el tránsito gástrico, en la que la concentración máxima del principio activo en circulación es menor de la que se conseguiría mediante la administración de la misma dosis mediante el uso de una suspensión oral o de una formulación en cápsulas y en la que la dosis máxima es menor de 2,5 mg/kg/día.

15 En otra forma de realización, la frecuencia de efectos adversos del tratamiento con un activador del canal de K_{ATP} se reduce mediante el uso de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} que se administra a un individuo con sobrepeso u obeso en necesidad de la misma sobre una base diaria en la que se sabe que la primera dosis es subterapéutica y posteriormente se aumenta gradualmente la dosis diaria hasta que se alcanza la dosis terapéutica, el principio activo no es liberado desde la formulación hasta que se ha completado el tránsito gástrico, en la que la concentración máxima del principio activo en circulación es menor de la que se conseguiría mediante la administración de la misma dosis mediante el uso de una suspensión oral o de una formulación en cápsulas y en la que la dosis máxima es menor de 1,75 mg/kg/día.

25 En otra forma de realización, el tratamiento de un individuo con sobrepeso u obeso está optimizado para la pérdida de peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} una vez cada 24 horas en el que la liberación del principio activo desde la formulación ha sido modificada para proporcionar una liberación próxima a orden cero durante al menos 12 horas.

30 En otra forma de realización, el tratamiento de un individuo con sobrepeso u obeso está optimizado para la pérdida de peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} una vez cada 24 horas en el que la liberación del principio activo desde la formulación ha sido modificada para proporcionar una liberación próxima a orden cero durante al menos 18 horas.

35 En otra forma de realización, el tratamiento de un individuo con sobrepeso u obeso está optimizado para la pérdida de peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} una vez cada 24 horas en el que la liberación del principio activo desde la formulación ha sido modificada para proporcionar un aumento de la concentración del fármaco en circulación durante al menos 12 horas.

40 En otra forma de realización, el tratamiento de un individuo con sobrepeso u obeso está optimizado para la pérdida de peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} una vez cada 24 horas en el que la liberación del principio activo desde la formulación ha sido modificada para proporcionar un aumento de la concentración del fármaco en circulación durante al menos 18 horas.

45 En otra forma de realización, el tratamiento de un individuo con sobrepeso u obeso está optimizado para la pérdida de peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} una vez cada 24 horas en el que la liberación del principio activo desde la formulación ha sido modificada para que se ajuste al patrón de secreción basal de insulina.

50 En otra forma de realización, la frecuencia de efectos adversos del tratamiento con un activador del canal de K_{ATP} se reduce mediante el uso de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} que se administra a un individuo con tendencia a la obesidad en necesidad de la misma sobre una base diaria en la que se sabe que la primera dosis es subterapéutica y posteriormente se aumenta gradualmente la dosis diaria hasta que se alcanza la dosis terapéutica, el principio activo no es liberado desde la formulación hasta que se ha completado el tránsito gástrico, en la que la concentración máxima del principio activo en circulación es menor de la que se conseguiría mediante la administración de la misma dosis mediante el uso de una suspensión oral o de una formulación en cápsulas y en la que la dosis máxima es menor de 2,5 mg/kg/día.

55 En otra forma de realización, la frecuencia de efectos adversos del tratamiento con un activador del canal de K_{ATP} se reduce mediante el uso de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} que se administra a un individuo con tendencia a la obesidad en necesidad de la misma sobre una base diaria en la que se sabe que la primera dosis es subterapéutica y posteriormente se aumenta gradualmente la dosis diaria hasta que se alcanza la dosis terapéutica, el principio activo no es liberado desde la formulación hasta que se ha completado el tránsito gástrico, en la que la concentración máxima del principio activo en circulación es menor de la que se conseguiría mediante la administración de la misma dosis mediante el uso de una suspensión oral o de una formulación en cápsulas y en la que la dosis máxima es menor de 1,75 mg/kg/día.

65 En otra forma de realización, el tratamiento de un individuo con tendencia a la obesidad está optimizado para el mantenimiento del peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un

activador del canal de K_{ATP} una vez cada 24 horas en el que la liberación del principio activo desde la formulación ha sido modificada para proporcionar una liberación próxima a orden cero durante al menos 12 horas.

- 5 En otra forma de realización, el tratamiento de un individuo con tendencia a la obesidad está optimizado para el mantenimiento del peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} una vez cada 24 horas en el que la liberación del principio activo desde la formulación ha sido modificada para proporcionar una liberación próxima a orden cero durante al menos 18 horas.
- 10 En otra forma de realización, el tratamiento de un individuo con tendencia a la obesidad está optimizado para el mantenimiento del peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} una vez cada 24 horas en el que la liberación del principio activo desde la formulación ha sido modificada para proporcionar un aumento de la concentración del fármaco en circulación durante al menos 12 horas.
- 15 En otra forma de realización, el tratamiento de un individuo con tendencia a la obesidad está optimizado para el mantenimiento del peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} una vez cada 24 horas en el que la liberación del principio activo desde la formulación ha sido modificada para proporcionar un aumento de la concentración del fármaco en circulación durante al menos 18 horas.
- 20 En otra forma de realización, el tratamiento de un individuo con tendencia a la obesidad está optimizado para el mantenimiento del peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} una vez cada 24 horas en que la liberación del principio activo desde la formulación ha sido modificada para que se ajuste al patrón de secreción basal de insulina.
- 25 En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} con sibutramina a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir una pérdida de peso.
- 30 En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} con orlistat a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir una pérdida de peso.
- En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} con rimonabant a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir una pérdida de peso.
- 35 En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} con un supresor del apetito a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir una pérdida de peso.
- 40 En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} con un antidepresivo a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir una pérdida de peso.
- 45 En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} con un antiepiléptico a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir una pérdida de peso.
- 50 En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} con un diurético no tiazida a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir una pérdida de peso.
- 55 En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} con un fármaco que induce una pérdida de peso mediante un mecanismo que es distinto al del diazóxido a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir una pérdida de peso.
- 60 En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} con un fármaco que disminuye la presión sanguínea a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.
- 65 En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} con un fármaco que disminuye el colesterol a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.
- En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} con un fármaco que aumenta el colesterol asociado a las HDL a un individuo con

sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

5 En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} con un fármaco que mejore la sensibilidad a la insulina a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

10 En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} con un antiinflamatorio a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

15 En otra forma de realización, se administra conjuntamente una formulación farmacéuticamente aceptable de un activador del canal de K_{ATP} con un fármaco que disminuye los triglicéridos en circulación a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

20 En otra forma de realización, los activadores del canal de K_{ATP} se formulan conjuntamente con sibutramina en una formulación farmacéuticamente aceptable que es administrada a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

25 En otra forma de realización, los activadores del canal de K_{ATP} se formulan conjuntamente con orlistat o con otro principio activo que suprime la acción de las lipasas gástricas en una formulación farmacéuticamente aceptable que es administrada a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

30 En otra forma de realización, los activadores del canal de K_{ATP} se formulan conjuntamente con un diurético no tiazida en una formulación farmacéuticamente aceptable que es administrada a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

35 En otra forma de realización, los activadores del canal de K_{ATP} se formulan conjuntamente con un supresor del apetito en una formulación farmacéuticamente aceptable que es administrada a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

40 En otra forma de realización, los activadores del canal de K_{ATP} se formulan conjuntamente con un antagonista del receptor cannabinoide en una formulación farmacéuticamente aceptable que es administrada a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

45 En otra forma de realización, los activadores del canal de K_{ATP} se formulan conjuntamente con un principio activo anticolesterolémico en una formulación farmacéuticamente aceptable que es administrada a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

50 En otra forma de realización, los activadores del canal de K_{ATP} se formulan conjuntamente con un principio activo antihipertensor en una formulación farmacéuticamente aceptable que es administrada a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

55 En otra forma de realización, los activadores del canal de K_{ATP} se formulan conjuntamente con un principio activo sensibilizante a la insulina en una formulación farmacéuticamente aceptable que es administrada a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

60 En otra forma de realización, los activadores del canal de K_{ATP} se formulan conjuntamente con un principio activo antiinflamatorio en una formulación farmacéuticamente aceptable que es administrada a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

65 En otra forma de realización, los activadores del canal de K_{ATP} se formulan conjuntamente con un principio activo antidepresivo en una formulación farmacéuticamente aceptable que es administrada a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

En otra forma de realización, los activadores del canal de K_{ATP} se formulan conjuntamente con un principio activo antiepiléptico en una formulación farmacéuticamente aceptable que es administrada a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

5 En otra forma de realización, los activadores del canal de K_{ATP} se formulan conjuntamente con un principio activo que reduce la incidencia de placas ateroscleróticas en una formulación farmacéuticamente aceptable que es administrada a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

10 En otra forma de realización, los activadores del canal de K_{ATP} se formulan conjuntamente con un principio activo que disminuye las concentraciones de triglicéridos en circulación en una formulación farmacéuticamente aceptable que es administrada a un individuo con sobrepeso, con tendencia a la obesidad u obeso para inducir una pérdida de peso y para el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

15 La reducción de los triglicéridos en circulación en un individuo con sobrepeso, obeso o con tendencia a la obesidad se consigue mediante la administración de una cantidad eficaz de una forma de dosificación oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} .

20 Una forma de dosificación oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} puede usarse para administrar una dosis terapéuticamente eficaz del activador del canal de K_{ATP} a un individuo con sobrepeso o con tendencia a la obesidad en necesidad de la misma para mantener el peso, ya que es preferible mantener el peso de un individuo obeso una vez que se ha producido una cierta pérdida de peso cuando la alternativa es volver a ganar peso.

25 Un método para inducir la pérdida de más del 25 % de la grasa corporal inicial en un individuo con sobrepeso u obeso puede conseguirse mediante la administración prolongada de una forma de dosificación oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} .

30 Un método para inducir la pérdida de más del 50 % de la grasa corporal inicial en un individuo con sobrepeso u obeso puede conseguirse mediante la administración prolongada de una forma de dosificación oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} .

35 Un método para inducir la pérdida de más del 75 % de la grasa corporal inicial en un individuo con sobrepeso u obeso puede conseguirse mediante la administración prolongada de una forma de dosificación oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} .

40 Un método para inducir la pérdida preferente de la grasa visceral en un individuo con sobrepeso u obeso puede conseguirse mediante la administración prolongada de una forma de dosificación oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} .

45 Un método para inducir la pérdida de la grasa corporal y reducciones en los triglicéridos en circulación en un individuo con sobrepeso u obeso puede conseguirse mediante la administración prolongada de una forma de dosificación oral sólida de un activador del canal de K_{ATP} .

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

A. Formulaciones que contienen un activador del canal de potasio de ATP:

50 1. *Formulaciones en comprimidos*

Se mezcla el diazóxido o un derivado del mismo aproximadamente al 15 - 30 % en peso con hidroxipropil metil celulosa aproximadamente al 55 - 80 % en peso, etil celulosa aproximadamente al 3 - 10 % en peso/vol y estearato de magnesio (como lubricante) y talco (como deslizante) cada uno a menos del 3 % en peso. La mezcla se usa para producir un comprimido según se describe en Reddy *et al.*, AAPS Pharm Sci Tech 4 (4): 1 - 9 (2003). El comprimido puede ser recubierto con una película fina según se analiza a continuación para las micropartículas.

60 Un comprimido que contiene 100 mg de diazóxido o de un derivado del mismo contendrá también aproximadamente 400 mg de hidroxipropil celulosa y 10 mg de etil celulosa. Un comprimido que contiene 50 mg de diazóxido o de un derivado del mismo contendrá también aproximadamente 200 mg de hidroxipropil celulosa y 5 mg de etil celulosa. Un comprimido que contiene 25 mg de diazóxido o de un derivado del mismo contendrá también aproximadamente 100 mg de hidroxipropil celulosa y 2,5 mg de etil celulosa.

65

2. *Formulación de diazóxido en micropartículas recubiertas encapsuladas*

El diazóxido o un derivado del mismo es encapsulado en micropartículas de acuerdo con métodos bien conocidos (véase, por ejemplo la Patente de EE.UU. N° 6.022.562). Se forman micropartículas de entre 100 y 500 micrómetros de diámetro que contienen diazóxido o un derivado, solo o junto con uno o más excipientes adecuados, con la ayuda de un granulador, y después se tamizan para separar las micropartículas con el tamaño apropiado. Las micropartículas se recubren con una película fina mediante secado por pulverización mediante el uso de instrumentos comerciales (por ejemplo, Uniglatt Spray Coating Machine). La película fina comprende etil celulosa, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona y/o poliacrilamida. La solución de recubrimiento para la película fina puede incluir un plastificante que puede ser aceite de ricino, ftalato de dietilo, citrato de trietilo y ácido salicílico. La solución de recubrimiento también puede incluir un agente lubricante que puede ser estearato de magnesio, oleato de sodio o laurato de sorbitano polioxietileno. La solución de recubrimiento puede incluir adicionalmente un excipiente tal como talco, sílice coloidal o una mezcla de los dos, añadidos a entre el 1,5 y el 3 % en peso para evitar el apelmazamiento de las partículas recubiertas con película.

3. *Formulación de una forma comprimida de diazóxido o de un derivado del mismo para liberación controlada*

Antes de mezclar, se hacen pasar tanto el principio activo como la hidroxipropil metil celulosa (Dow Methocel K4M P) a través de un tamiz de malla ASTM 80. Se forma una mezcla a partir de 1 parte de diazóxido o de un derivado del mismo y 4 partes de hidroxipropil metil celulosa. Después de mezclar concienzudamente, se añade lentamente un volumen suficiente de una solución etanólica de etil celulosa como agente de granulación. La cantidad de etil celulosa por comprimido en la formulación final es de aproximadamente 1/10^a parte. La masa resultante de la mezcla con el agente de granulación se tamiza a través de una malla de 22/44. Los gránulos resultantes se secan a 40 °C durante 12 horas y a continuación se mantienen en un desecador durante 12 horas a la temperatura ambiente. Una vez secos, los gránulos retenidos en la malla de 44 se mezclan con un 15 % de finos (los gránulos que pasan a través de la malla de 44). Se añaden talco y estearato de magnesio como deslizante y lubricante al 2 % en peso cada uno. También se añade un colorante. Los comprimidos se comprimen mediante el uso de una máquina de compresión de comprimidos de punzón único.

4. *Formulación de una forma comprimida de diazóxido o de un derivado del mismo que proporciona una liberación controlada.*

Se mezcla el diazóxido o un derivado del mismo al 20 - 40 % en peso con un 30 % en peso de hidroxipropil metil celulosa (Dow Methocel K100LV P) y un 20 - 40 % en peso de lactosa impalpable. La mezcla se granula con la adición de agua. La mezcla granulada se muele en húmedo y después se seca 12 horas a 110 °C. La mezcla seca se muele en seco. Después de la molienda se añade un 25 % en peso de resina de etil celulosa (Dow Ethocel 10FP o Ethocel 100FP) seguido de un 0,5 % en peso de estearato de magnesio. También se añade un colorante. Los comprimidos se comprimen mediante el uso de una máquina de compresión de comprimidos de punzón único (Dasbach, et al, Póster en la AAPS Annual Meeting, 10 - 14 de noviembre (2002)).

5. *Formulación de una forma comprimida de diazóxido o de un derivado del mismo que proporciona una liberación controlada.*

El núcleo del comprimido se formula mezclando 100 mg de diazóxido o de un derivado del mismo con 10 mg de etil celulosa (Dow Ethocel 10FP), o mezclando 75 mg de diazóxido o de un derivado del mismo con 25 mg lactosa y 10 mg de etil celulosa (Dow Ethocel 10FP), o mezclando 50 mg de diazóxido o de un derivado del mismo con 50 mg de lactosa y 10 mg de etil celulosa (Dow Ethocel 10FP). Los núcleos de los comprimidos se forman con una prensa automática con una herramienta cóncava. Se aplica el recubrimiento para compresión, que consiste en 400 mg de óxido de etileno (Union Carbide POLYOX WSR Coagulant) y se comprime hasta 3.000 psi (Dasbach, et al., Póster en la AAPS Annual Meeting 26 - 30 de octubre (2003)).

6. *Forma de dosificación de liberación controlada de diazóxido o de un derivado del mismo mediante el uso de un sistema de liberación controlado osmóticamente.*

El diazóxido o un derivado del mismo se formula en forma de un sistema de liberación regulado osmóticamente. En general, se ensamblan dos componentes y el hidrogel expansible que dirige la liberación del fármaco activo con diazóxido o un derivado del mismo, en una cubierta bilaminada semipermeable. Tras el ensamblaje se realiza un agujero en la cubierta para facilitar la liberación del principio activo tras la hidratación del hidrogel.

Una forma de dosificación adaptada, diseñada y moldeada en forma de un sistema de administración osmótico se elabora como sigue: en primer lugar se proporciona una composición de diazóxido o de un derivado del mismo mezclando conjuntamente en una mezcla homogénea de óxido de polietileno, el diazóxido o un derivado del mismo e hidroxipropil metil celulosa. Después se añade lentamente un volumen de etanol anhidro desnaturalizado que pesa un 70 % de la masa seca, con una mezcla continua durante 5 minutos. La recién preparada granulación en húmedo se tamiza a través de un tamiz de malla 20 a través de un tamiz de malla 20, se seca a la temperatura ambiente durante 16 horas y se tamiza de nuevo a través de un tamiz de malla 20. Finalmente, la granulación tamizada se

mezcla con un 0,5 % en peso de estearato de magnesio durante 5 minutos.

Una composición de hidrogel se prepara como sigue: en primer lugar se tamiza un 69 % en peso de peso de óxido de polietileno, un 25 % en peso de cloruro de sodio y un 1 % en peso de óxido férrico por separado a través de un tamiz de malla 40. Después todos los ingredientes tamizados se mezclan con un 5 % en peso de hidroxipropil metil celulosa para producir una mezcla homogénea. Después se añade lentamente un volumen de alcohol anhidro desnaturalizado igual al 50 % de la masa seca a la mezcla con mezcla continua durante 5 minutos. La recién preparada granulación en húmedo se pasa a través de un tamiz de malla 20, se deja secar a la temperatura ambiente durante 16 horas y se hace pasar de nuevo a través de un tamiz de malla 20. La granulación tamizada se mezcla con un 0,5 % en peso de estearato de magnesio 5 minutos (véase la Patente de EE.UU. Nº 6.361.795 de Kuczynski, *et al.*).

La composición de diazóxido o de un derivado del mismo y la composición de hidrogel se comprimen en comprimidos bilaminados. En primer lugar se añade y se compacta la composición del diazóxido o de un derivado del mismo, después se añade la composición del hidrogel y el laminado se comprime bajo un cabezal de compresión de 2 toneladas en una configuración de laminado en contacto.

Las configuraciones bilaminadas se recubren con una pared semipermeable (es decir, una película fina). La composición formadora de la pared comprende un 93 % de acetato de celulosa con un contenido en acetilo del 39,8 %, y un 7 % de polietilenglicol. La composición formadora de la pared se pulveriza sobre y alrededor del bilaminado.

Finalmente se perfora un paso de salida a través de la pared semipermeable para conectar la lámina de diazóxido o de un derivado del mismo con el exterior del sistema de dosificación. El disolvente residual se elimina secando a 50 °C y con un 50 % de humedad. Después, los sistemas osmóticos se secan a 50 °C para eliminar el exceso de humedad (véase la Patente de EE.UU. Nº 6.361.795 de Kuczynski, *et al.*).

7. Preparación de una sal de diazóxido.

Una sal de clorhidrato de diazóxido se prepara mediante la disolución de un mol de diazóxido (230,7 g) en 500 ml de Et₂O. Se hace pasar HCl seco a través de la solución hasta que el peso del recipiente aumenta en 36 g. Durante la adición del HCl, la sal de HCl del diazóxido precipita en forma de un polvo. La sal se elimina mediante filtración y se lava con Et₂O seco.

35 B. Ensayos de obesidad in vivo

1. Modelo animal de obesidad

Las formulaciones de diazóxido o de los derivados preparados según se describe en este documento pueden ensayarse para comprobar su eficacia en el modelo animal de obesidad según se describe en Surwit *et al.* (Endocrinology 141: 3630 - 3637 (2000)). En resumen, se alojan 5 ratones macho B6 de 4 semanas de edad por jaula en una habitación con la temperatura controlada (22 °C) con un ciclo de 12 h de luz, 12 h de oscuridad. Las dietas experimentales con un alto contenido en grasa (HF) y un bajo contenido en grasa (LF) contienen un 58 % y un 11 % de calorías procedentes de grasas, respectivamente. Un grupo de ratones se alimenta con la dieta HF durante las primeras 4 semanas del estudio; los 15 ratones restantes son alimentados con la dieta LF. Los ratones asignados a la dieta LF se mantienen en esta dieta lo largo del estudio como grupo de referencia de ratones de control delgados. En la semana 4, todos los ratones alimentados con HF son reasignados a 2 grupos de ratones. El primer grupo sigue con la dieta HF a lo largo del estudio como grupo de control obeso. Los 3 grupos restantes de ratones son alimentados con la dieta LF y se les administra una formulación de liberación controlada de diazóxido o de un derivado aproximadamente a 150 mg de principio activo por kg por día en forma de una dosis única administrada mediante una sonda oral. Los animales se pesan semanalmente y el consumo de alimentos se mide por jaula dos veces por semana hasta que las dietas son modificadas en la semana 4, momento en el que se determina diariamente el peso corporal y la ingesta de alimentos. La eficacia alimentaria (gramos de peso corporal ganados por Cal consumida) se calcula sobre una base por jaula. Las muestras para los análisis de insulina, glucosa y leptina se recogen el día 24 (4 días antes de modificar las dietas), el día 32 (4 días después del cambio) y dos veces por semana después. En todos los casos la comida se retira 8 h antes de recoger las muestras. La glucosa se analiza mediante el método de la oxidasa de glucosa. Las concentraciones de insulina y de leptina se determinan mediante un RIA de anticuerpo doble. El ensayo de insulina se basa en un estándar de rata y el ensayo de leptina usa un estándar de ratón. Al finalizar el estudio se recoge una muestra plasmática postprandial y se analiza para comprobar las concentraciones de triglicéridos y de ácidos grasos no esterificados. Después de 4 semanas de tratamiento farmacológico se sacrifica un subconjunto de 10 animales de cada grupo. Se extrae el tejido adiposo blanco del epidídimo (EWAT), la grasa retroperitoneal (RP), el tejido adiposo pardo interescapular (IBAT) las almohadillas grasas y el músculo gastrocnemio, se recortan y se pesan. Se estima el porcentaje de grasa corporal a partir del peso de la almohadilla grasa del epidídimo. A un subconjunto de cinco animales de cada grupo se les inyectan por vía ip 0,5 g/kg de glucosa. A los 30 min de la inyección se recoge una muestra plasmática y se analiza para comprobar el contenido en glucosa mediante el método de la oxidasa de glucosa.

2. Tratamiento de la obesidad en seres humanos

Las formulaciones de diazóxido o de los derivados preparados según se describe en este documento pueden ensayarse para comprobar su eficacia en seres humanos obesos. El estudio se lleva a cabo según se describe en Alemzadeh (Alemzadeh, *et al.*, J Clin Endocr Metab 83: 1911 - 1915 (1998)). Los sujetos consisten en adultos con una obesidad entre moderada y mórbida con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m². Cada sujeto se somete a un examen físico completo en la evaluación inicial, midiéndose el peso corporal con una báscula electrónica estándar, y la composición corporal mediante DEXA.

Antes de iniciar el estudio todos los sujetos se ponen bajo una dieta hipocalórica durante un periodo de introducción de 1 semana. Esto está diseñado para excluir a los individuos que es poco probable que cumplan con el tratamiento y para asegurar un peso corporal estable antes del tratamiento. Se ensayan hasta 50 pacientes con cada dosis de fármacos. La dosis diaria se establece a 100, a 200 y a 300 mg/día. La dosis diaria se divide en 2 dosis para su administración. La dosis se administra en forma de una, dos o tres cápsulas o comprimidos de 50 mg en cada momento de administración. Los pacientes individuales toman las dosis diariamente durante hasta 12 meses. A los pacientes son revisados semanalmente, pesados y preguntados sobre cualquier efecto secundario o enfermedad concurrente.

Se obtiene una memoria dietética de veinticuatro horas de cada paciente. Las memorias dietéticas son analizadas mediante el uso de un programa informático de ordenador estándar. Todos los pacientes ser ponen bajo una dieta hipocalórica y son animados a realizar ejercicio regular.

Antes de comenzar y después de finalizar el estudio se obtienen las siguientes pruebas de laboratorio: presión sanguínea, glucosa plasmática en ayunas, insulina, colesterol, triglicéridos, ácidos grasos libres (FFA) y glucohemoglobina y se mide el índice de aparición y de oxidación de los ácidos grasos derivados del plasma. Adicionalmente, se obtienen los perfiles químicos rutinarios y la glucosa plasmática en ayunas de forma semanal para identificar aquellos sujetos con evidencias de una intolerancia a la glucosa y/o de anomalías electrolíticas. La glucosa se analiza en plasma mediante el método de la oxidasa de glucosa.

La concentración de insulina se determina mediante un RIA mediante el uso de un kit de anticuerpo doble. Las concentraciones de colesterol y de triglicéridos se miden mediante un método enzimático. Los FFA plasmáticos se determinan mediante un método colorimétrico enzimático. La SI se evaluó mediante una prueba de tolerancia a la glucosa iv (IVGTT) mediante el uso del modelo mínimo modificado. Después de un ayuno de una noche, se administró un bolo de glucosa (300 mg/kg) por vía iv, seguido (20 min después) de un bolo de insulina. La sangre para la determinación de la glucosa y la insulina se obtiene de una vena contralateral a los -30, -15, 0, 2, 3, 4, 5, 6, 8,10, 19, 22, 25, 30, 40, 50, 70, 100, 140 y 180 min. La SI y la eficacia de la glucosa (SG) se calculan mediante el uso del programa informático del modelo mínimo modificado de Bergman antes y después de la finalización del estudio. La respuesta aguda de la insulina a la glucosa se determina durante los primeros 19 min de la IVGTT y la velocidad de desaparición de la glucosa (Kg) se determina a los 8 - 19 min de la IVGTT. La composición corporal se mide mediante impedancia bioeléctrica antes y al finalizar el estudio. El gasto energético en reposo (REE) se mide mediante una calorimetría indirecta después de un ayuno de una noche de 12 h, permaneciendo los sujetos en decúbito supino durante un periodo de 30 min. La orina se recoge durante las correspondientes 24 h para la medición del nitrógeno total y la determinación del uso del sustrato, antes y después del estudio.

3. Tratamiento de la obesidad en seres humanos mediante la administración conjunta de diazóxido y fentermina

Evaluación de una administración conjunta prolongada de una forma de dosificación oral sólida de diazóxido o de un derivado del mismo y fentermina en seres humanos obesos entre moderados y mórbidos y un índice de masa corporal (BMI) mayor o igual a 30 kg/m². Cada sujeto se somete a un examen físico completo en la evaluación inicial, midiéndose el peso corporal con una báscula electrónica estándar y la composición corporal mediante DEXA.

Antes de iniciar el estudio todos los sujetos se ponen bajo una dieta hipocalórica durante un periodo de introducción de 1 semana. Esto está diseñado para excluir a los individuos que es poco probable que cumplan con el tratamiento y para asegurar un peso corporal estable antes del tratamiento. Se ensayan hasta 100 pacientes. La dosis diaria de diazóxido se establece a 200 mg. La dosis diaria se divide en 2 dosis para su administración. La dosis se administra en forma de una cápsula de 100 mg o de un comprimido de 100 mg en cada momento de administración. Los pacientes individuales toman las dosis diariamente durante hasta 12 meses. La fentermina se administra en forma de una única dosis diaria de 15 mg. Los pacientes son revisados cada dos semanas, pesados y preguntados sobre cualquier efecto secundario o enfermedad concurrente.

Todos los pacientes continúan con una dieta hipocalórica y se les anima a realizar ejercicio regular. Antes de comenzar y después de finalizar el estudio se obtienen las pruebas de laboratorio según se ha descrito en el ejemplo anterior.

4. *Prevención de la diabetes en seres humanos prediabéticos*

El ejemplo describe el uso de diazóxido en un individuo prediabético para la prevención de la aparición de la diabetes. Todos los individuos incluidos en el estudio tienen un elevado riesgo de desarrollar diabetes medido mediante uno de estos dos métodos. En un ensayo de glucosa en ayunas tienen unos valores de glucosa plasmática de entre 100 y 125 mg/dl, lo que indica una glucosa en ayunas alterada, o en un ensayo de tolerancia a la glucosa oral tienen unos valores de glucosa plasmática de entre 140 y 199 mg/dl a las 2 horas de la carga de glucosa, lo que indica que tienen una tolerancia alterada a la glucosa. El tratamiento se inicia en cualquier individuo que cumple cualquiera de los dos criterios. Los individuos tratados reciben bien 200 mg de diazóxido al día en forma de una cápsula de 100 mg o bien un comprimido dos veces al día o dos cápsulas o comprimidos de 100 mg una vez al día. Los individuos tratados con placebo reciben bien una cápsula o un comprimido de placebo dos veces al día o bien dos cápsulas o comprimidos de placebo una vez al día.

El tratamiento se continúa una vez al año midiéndose mensualmente la OGTT o la glucosa en ayunas.

5. *Uso de una formulación conjunta de liberación sostenida de diazóxido HCl y de metformina HCl para el tratamiento de pacientes diabéticos*

Se produce una formulación conjunta de liberación sostenida de diazóxido HCl y metformina HCl mediante la formación de una matriz de comprimido comprimida que incluye 750 mg de metformina HCl y 100 mg de diazóxido HCl. Estos principios activos se mezclan con carboximetil sódica celulosa (aproximadamente al 5 % (p/p)), hipromelosa (aproximadamente al 25 % (p/p)) y estearato de magnesio (< 2 % (p/p)). El comprimido, una vez comprimido, se recubre adicionalmente con una combinación de etil celulosa (80 % (p/p)) y metil celulosa (20 % (p/p)) en forma de una película fina para controlar la velocidad de hidratación y la liberación del fármaco.

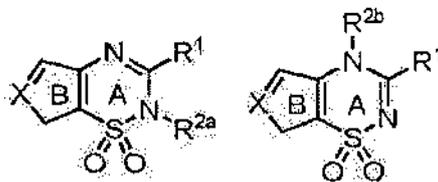
Se tratan pacientes diabéticos de tipo II con la forma de dosificación oral mediante la administración de los comprimidos una vez al día o de un comprimido cada 12 horas. El tratamiento del paciente con el fármaco continúa hasta que se alcanza uno de los dos criterios de valoración terapéuticos, o durante el tiempo en el que el paciente obtenga un beneficio terapéutico de la administración. Los dos criterios de valoración terapéuticos que servían como la base para la decisión del cese del tratamiento incluyen que el paciente alcance un índice de masa corporal (IMC (kg/m^2)) de entre 18 y 25 o el restablecimiento de una tolerancia normal a la glucosa en ausencia del tratamiento. El paciente es controlado periódicamente para (a) la tolerancia a la glucosa mediante el uso de una prueba de tolerancia a la glucosa oral, (b) el control glucémico mediante el uso de un ensayo de glucosa en sangre estándar, (c) la ganancia o la pérdida de peso, (d) la progresión de las complicaciones diabéticas y (e) los efectos adversos asociados con el uso de estos principio activos.

6. *Prevención o tratamiento del aumento de peso en un paciente tratado con olanzapina*

Se inicia una farmacoterapia para la esquizofrenia en un paciente que cumple los criterios DSM III-R para la esquizofrenia. Al paciente se le administran 10 mg de olanzapina (Zyprexa, Lilly) una vez al día. La terapia adjunta para la esquizofrenia del paciente incluye 250 mg de un equivalente del ácido valproico en forma de divalproex de sodio (Depakote, Abbott Labs). La ganancia de peso, la dislipidemia y la tolerancia alterada a la glucosa y el síndrome metabólico son acontecimientos adversos de alta frecuencia en los pacientes tratados con esta combinación de antipsicóticos. La ganancia de peso, la dislipidemia, la tolerancia alterada a la glucosa o el síndrome metabólico se tratan mediante la administración conjunta de una dosis terapéuticamente eficaz de un activador del canal de K_{ATP} . El paciente se trata mediante la administración de 200 mg/día de diazóxido en forma de una formulación en comprimido una vez al día. La administración de diazóxido continúa hasta que se corrigen la ganancia de peso, la dislipidemia, la tolerancia alterada a la glucosa o el síndrome metabólico, o hasta que se interrumpe el tratamiento con olanzapina del paciente. La dislipidemia se detecta mediante la medición de las concentraciones en circulación de colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados. La alteración en la tolerancia a la glucosa se detecta a través del uso de pruebas de tolerancia a la glucosa orales o IV. El síndrome metabólico se detecta mediante la medición de sus factores de riesgo clave que incluyen una obesidad central, una dislipidemia, una tolerancia alterada a la glucosa y unas concentraciones en circulación de las citocinas proinflamatorias clave.

REIVINDICACIONES

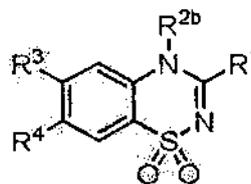
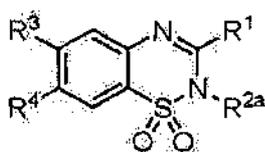
1. Una formulación farmacéutica de liberación controlada que comprende un activador del canal de K_{ATP} de



5

Fórmula II

Fórmula III



Fórmula IV

o

Fórmula V

10 en donde en las Fórmulas II y III:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;

R^{2a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

15 R^{2b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

X es una cadena de 1, 2 o 3 átomos, en la que cada átomo se selecciona independientemente entre carbono, azufre y nitrógeno, y cada átomo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi inferior sustituido, amino y amino sustituido; y

20 el anillo B es saturado, monoinsaturado, poliinsaturado o aromático, y en donde en las Fórmulas IV y V:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;

R^{2a} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

25 R^{2b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino y amino sustituido; y

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino y amino sustituido;

30

para su uso en un método de

tratamiento de la obesidad o de triglicéridos elevados en un paciente que padece una hiperlipoproteinemia de tipo I, de tipo II, de tipo III o de tipo IV, que comprende la administración a dicho sujeto una vez cada 24 horas de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha formulación de liberación controlada, en donde la cantidad de dicho activador del canal de K_{ATP} administrada a dicho paciente es de entre 50 y 275 mg/día.

35

2. La formulación farmacéutica de liberación controlada para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho activador del canal de K_{ATP} comprende diazóxido.

40

3. La formulación farmacéutica de liberación controlada para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha formulación farmacéutica es adecuada para su administración oral.

4. La formulación farmacéutica de liberación controlada para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicha formulación farmacéutica comprende al menos un componente que proporciona la liberación controlada de dicho activador del canal de K_{ATP} .

45

5. La formulación farmacéutica de liberación controlada para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha liberación controlada comprende la liberación sostenida, la liberación retardada o ambas.

50

6. La formulación farmacéutica de liberación controlada para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha liberación controlada comprende la liberación retardada y en donde la liberación de dicho activador del canal de K_{ATP} desde la formulación está sustancialmente inhibida hasta después del tránsito gástrico.
- 5 7. La formulación farmacéutica de liberación controlada para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha liberación controlada comprende la liberación sostenida y en donde la liberación de dicho activador del canal de K_{ATP} desde la formulación se produce durante un periodo de 2-4, de 4-8, de 8-24 o de 2-24 horas.
- 10 8. La formulación farmacéutica de liberación controlada para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha formulación farmacéutica comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.
- 15 9. La formulación farmacéutica de liberación controlada para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dichos uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales son útiles para el tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en obesidad, prediabetes, diabetes, hipertensión, depresión, colesterol elevado, retención de líquidos u otras comorbilidades asociadas a la obesidad, lesión isquémica y por reperfusión, epilepsia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, manías y otras afecciones psicóticas.