(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 542 891**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2000** **E 10184955 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015** **EP 2305226**

(54) Título: **Terapia de combinación para el tratamiento de apnea del sueño asociada con la obesidad**

(30) Prioridad:

14.06.1999 US 139022 P
26.01.2000 US 178563 P
09.02.2000 US 181265 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.08.2015

(73) Titular/es:

VIVUS, INC. (100.0%)
351 E. Evelyn Avenue
Mountain View, CA 94041, US

(72) Inventor/es:

NAJARIAN, THOMAS

(74) Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 542 891 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

Terapia de combinación para el tratamiento de apnea del sueño asociada con la obesidad

Antecedentes de la invención

Aproximadamente 97 millones de adultos en los Estados Unidos tienen sobrepeso o son obesos. Los problemas médicos provocados por el sobrepeso y la obesidad son graves, y con frecuencia potencialmente mortales, e incluyen diabetes, dificultad para respirar, enfermedad de la vesícula biliar, hipertensión, niveles elevados de colesterol en sangre, cáncer, artritis, otros problemas ortopédicos, esofagitis por reflujo (acidez), ronquidos, apnea del sueño, irregularidades menstruales, esterilidad y problemas cardiacos. Además, la obesidad y el sobrepeso aumentan sustancialmente el riesgo de morbididad debida a hipertensión, dislipidemia, diabetes tipo 2, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad de la vesícula biliar, osteoartritis y cánceres de endometrio, mama, próstata y colon. Pesos corporales más altos también están asociados con un aumento en la mortalidad por cualquier causa. La mayoría o la totalidad de estos problemas se alivian o mejoran mediante una pérdida de peso significativa permanente. La longevidad también se ve significativamente aumentada mediante una pérdida de peso significativa permanente.

Los tratamientos para la pérdida de peso varían dependiendo, al menos en parte, del grado de pérdida de peso que está intentando alcanzarse en un sujeto así como de la gravedad del sobrepeso o la obesidad mostrada por el sujeto. Por ejemplo, tratamientos tales como dieta baja en grasas y/o ejercicio regular son con frecuencia adecuados en casos en los que un sujeto sólo tiene un sobrepeso leve. Tales tratamientos pueden potenciarse mediante el uso controlado de supresores del apetito sin receta incluyendo cafeína, efedrina y fenilpropanolamina (Acutrim®, Dexatrim®). Además, con frecuencia se usan medicamentos con receta, incluyendo anfetamina, dietilpropión (Tenuate®), mazindol (Mazanor®, Sanorex®), fentermina (Fastin®, Ionamin®), fenmetrazina (Preludin®), fendimetrazina (Bontrol®, Plegine®, Adipost®, Dital®, Dyrexan®, Melfiat®, Prelu-2®, Rexigen Forte®), benfetamina (Didrex®) y fluoxetina (Prozac®) en el tratamiento de sujetos o pacientes con sobrepeso y/u obesidad grave. Sin embargo, en el mejor de los casos, tales tratamientos tan sólo dan como resultado una pérdida de peso de ~5-10% (cuando van acompañados por dieta y ejercicio). Además, la mayoría de estos tratamientos resultan ser en última instancia inadecuados porque o bien son peligrosos, ineficaces o bien pierden rápidamente su efecto anorexiante.

Al menos una clase de estos medicamentos con receta, las fenterminas (Fastin®, Ionamin®), se han usado como monoterapia en el tratamiento de la obesidad durante aproximadamente 30 años. Las fenterminas son miembros de una clase de fármacos conocidos como los simpaticomiméticos por su capacidad para imitar la estimulación del sistema nervioso central. Las fenterminas actúan sobre el hipotálamo, un centro de control del apetito en el cerebro. La monoterapia con fentermina puede aumentar la pérdida de peso cuando se usa en combinación con dieta y ejercicio, en comparación con dieta y ejercicio solos. Sin embargo, el fármaco pierde eficacia tras aproximadamente dos semanas y, de hecho, no está aprobado por la FDA para su uso más allá de seis semanas. Además, la pérdida de peso puede no ser permanente, especialmente tras interrumpirse el uso del fármaco. El tratamiento con fentermina también está asociado con efectos secundarios incluyendo nerviosismo, irritabilidad, cefalea, sudoración, sequedad de boca, náuseas y estreñimiento.

En general, los fármacos disponibles para la pérdida de peso tienen una eficacia limitada y algunos efectos secundarios clínicamente significativos. Estudios de los medicamentos para la pérdida de peso dexfenfluramina (Guy-Grand, B. *et al*. (1989) Lancet 2:1142-5), orlistat (Davidson, M.H. *et al*. (1999) JAMA 281:235-42), sibutramina (Bray, G.A. *et al*. (1999) Obes. Res. 7:189-98) y fentermina (Douglas, A. *et al*. (1983) Int. J. Obes. 7:591-5) han mostrado eficacia similar. Estudios para cada uno demostraron una pérdida de peso de aproximadamente el 5% del peso corporal para el fármaco en comparación con placebo. Otras consideraciones graves limitan el uso clínico de estos fármacos. Dexfenfluramina se retiró del mercado debido a sospecha de valvulopatía cardiaca, orlistat está limitado por sus efectos secundarios GI, sibutramina puede provocar hipertensión y fentermina tiene eficacia limitada.

Se han investigado diversas terapias de combinación que incluyen fentermina como uno de los agentes y han presentado un éxito variable. Hasta aproximadamente 1997, las fenterminas se recetaban con frecuencia junto con fenfluramina (Pondimin®) o dexfenfluramina (Redux®), apodadas “fen”, como terapia de combinación conocida como fenfen. Fenfluramina es un potente agente de liberación de serotonina a partir de neuronas serotoninérgicas que actúa sobre un centro del apetito cerebral. Cuando se combina con fentermina, fenfluramina tenía el efecto de potenciar y prolongar la acción anorexiante de fentermina. Sin embargo, en 1997, la Food and Drug Administration (“FDA”) pidió a los fabricantes que retiraran Pondimin® y Redux® debido a estudios que sugerían fuertemente que los fármacos provocaban daño en la válvula mitral del corazón e hipertensión pulmonar.

Más recientemente, se ha sugerido que fentermina en combinación con antidepresivos es una terapia posiblemente eficaz para provocar pérdida de peso, patente estadounidense n.º 5.795.895. En particular, los antidepresivos sugeridos para su uso en esta nueva terapia de combinación son miembros de una clase de compuestos conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que incluyen fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), maleato de fluvoxamina (Luvox®) y clorhidrato de trazodona (Desyrel®). La terapia de combinación

también se sugiere para tratar depresión y/o trastorno obsesivo-compulsivo coexistentes.

Fentermina también se ha sometido a prueba recientemente en combinación con bupropión (Wellbutrin®) para el tratamiento de la obesidad. Bupropión es un antidepresivo que inhibe la recaptación de dopamina, en comparación con la recaptación de serotonina. También se usa para tratar trastorno por déficit de atención (ADHD), depresión bipolar, síndrome de fatiga crónica, adicción a la cocaína, adicción a la nicotina y lumbago. Aunque bupropión solo tiene un efecto moderado como agente de pérdida de peso (cuando se receta a pacientes que siguen una dieta de 1200 calorías al día), los pacientes que recibieron fentermina en combinación con bupropión no experimentaron una pérdida de peso mayor que aquellos que recibieron bupropión solo. Además, el uso de bupropión se ha asociado con convulsiones inducidas por fármaco haciendo que la FDA lo retirara del mercado durante al menos cinco años antes de su nueva introducción en 1989.

Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos tratamientos para la pérdida de peso más eficaces que estén acompañados por menos efectos secundarios adversos o no deseados o afectos secundarios menos graves. En particular, existe una necesidad de desarrollar tratamientos médicos de pérdida de peso que puedan posiblemente reducir criterios de valoración principales tales como tasas de muerte y/o de infarto de miocardio tratando directamente la obesidad en lugar de tratar las consecuencias de la obesidad (por ejemplo, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia), tal como es la práctica actual.

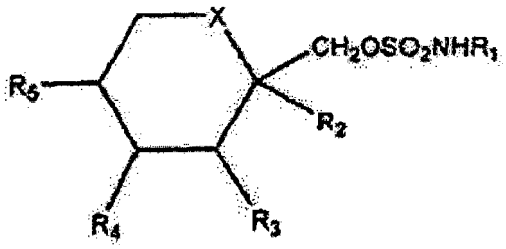
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una terapia novedosa de un agente simpaticomimético en combinación con un derivado de sulfamato anticonvulsivo para su uso en provocar pérdida de peso en un sujeto. En un aspecto, el agente simpaticomimético es un compuesto que tiene actividad anorexígena (por ejemplo, anfetamina, metanfetamina, benzfetamina, fentermina, clorfentermina, dietilproprano, fenmetrazina y fendimetrazina). Preferiblemente, el agente simpaticomimético es el fármaco fentermina (apodada “fen”). En otro aspecto, el derivado de sulfamato anticonvulsivo es el fármaco topiramato.

Los métodos de combinación de la presente invención son eficaces frente a síntomas asociados con el síndrome X. Por consiguiente, la invención presenta una combinación de un agente simpaticomimético y un derivado de sulfamato anticonvulsivo (por ejemplo, fentermina y topiramato) para su uso en el tratamiento de síndrome X, de tal manera que al menos un síntoma asociado con el síndrome X se ve afectado. Además, se ha mostrado que la combinación de la presente invención tiene efectos secundarios beneficiosos, tales como mejora de la apnea del sueño y reducción de la tensión arterial, glucemia, niveles de Hgb A1C y de lípidos en sangre. Por consiguiente, en otro aspecto la invención presenta la combinación descrita anteriormente para su uso en el tratamiento de al menos un efecto secundario asociado con la obesidad. En una realización preferida, una combinación de un agente simpaticomimético en combinación con un derivado de sulfamato anticonvulsivo es para su uso en el tratamiento de al menos un efecto secundario de la obesidad.

La presente invención proporciona una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de sulfamato anticonvulsivo con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente simpaticomimético para su uso en un método de tratamiento de apnea del sueño asociada con la obesidad y/o el síndrome X, en la que

el derivado de sulfamato anticonvulsivo tiene una estructura de fórmula (I)



en la que X es CH_2 u O,

R_1 es hidrógeno o alquilo

R_2, R_3, R_4 y R_5 son independientemente H o alquilo C_1-C_3, y además en la que cuando X es O, entonces R_2 y R_3, y/o R_4 y R_5, pueden tomarse juntos para formar una unión metilen-dioxilo de fórmula -O-CR_6R_7-O- en la que R_6 y R_7 son independientemente H o alquilo C_1-C_3, o pueden tomarse juntos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo, y

el agente simpaticomimético se selecciona de feniletilamina, epinefrina, norepinefrina, epinina, dopamina, dobutamina, nordefrina, etilnorepinefrina, isoproterenol, protoquilol, isoetarina, metaproterenol, terbutalina, metaraminol, fenilefrina, tiramina, hidroxianfetamina, metoxifenamina, metoxamina, albuterol, anfetamina,

metanfetamina, benzfetamina, efedrina, fenilpropanolamina, mefentermina, fentermina, clorfentermina, fenfluramina, propilhexedrina, fenmetrazina y fendimetrazina.

La invención también presenta composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de un agente simpaticomimético en combinación con un derivado de sulfamato anticonvulsivo. También se presentan kits que incluyen las composiciones farmacéuticas de la presente invención (por ejemplo, kits que incluyen las composiciones envasadas en una pauta posológica diaria).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una terapia de combinación novedosa para provocar pérdida de peso en un sujeto. En particular, la presente invención proporciona métodos que implican tratar al sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un agente simpaticomimético (por ejemplo, fentermina o un compuesto de tipo fentermina) y un derivado de sulfamato anticonvulsivo (por ejemplo, topiramato). Los métodos son particularmente útiles para el tratamiento de sobrepeso y/u obesidad, así como en el tratamiento de síndrome X.

La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” tal como se usa en el presente documento se refiere a la cantidad de un agente, compuesto, fármaco, composición o combinación de la invención que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado tras la administración a un sujeto o paciente (por ejemplo, un sujeto o paciente humano). La frase “administración a un sujeto” o “administración a un paciente” se refiere al proceso de introducir un agente, compuesto, fármaco, composición o combinación de la invención en el cuerpo del sujeto o paciente por medio de un medio de introducción reconocido en la técnica (por ejemplo, por vía oral, por vía transdérmica, mediante inyección, etc.).

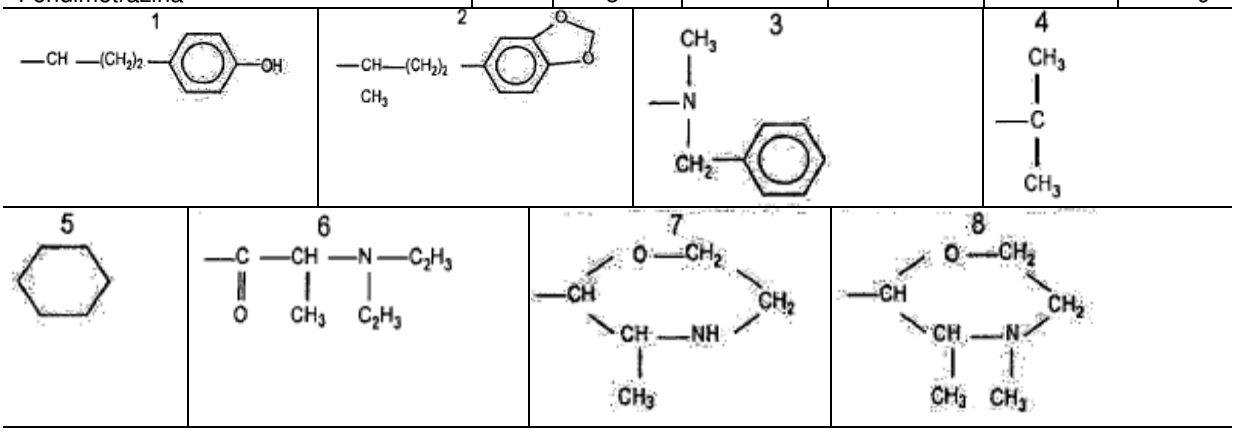
El término “agente simpaticomimético” es un término de la técnica y se refiere a agentes o compuestos que “imitan” o alteran la estimulación del sistema nervioso simpático (por ejemplo, estimulan el sistema nervioso periférico) de un organismo (por ejemplo, imitan la estimulación provocada de manera natural por la actividad física, el estrés sicológico, una reacción alérgica generalizada y otras situaciones en las que se incita al organismo).

En la tabla I se exponen agentes simpaticomiméticos preferidos para su uso en la presente invención así como usos o efectos clínicos generales.

Tabla I: AGENTES SIMPATICOMIMÉTICOS Y USOS CLÍNICOS DE LOS MISMOS†

					USOS CLÍNICOS PRINCIPALES						
					Receptor α				Receptor β		SNC, 0
					A	N	P	V	B	C	
Feniletilamina		H	H	H							
Epinefrina	3-OH, 4-OH	OH	H	CH_3	A,		P,	V	B,	C	
Norepinefrina	3-OH, 4-OH	OH	H	H			P				
Epinina	3-OH, 4-OH	H	H	CH_3							
Dopamina	3-OH, 4-OH	H	H	H			P				
Dabutamina	3-OH, 4-OH	H	H	1*						C	
Nordefrina	3-OH, 4-OH	OH	CH_3	H				V			
Etilnorepinefrina	3-OH, 4-OH	OH	CH_2CH_3	H					B		
Isoproterenol	3-OH, 4-OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$					B,	C	
Protoquilol	3-OH, 4-OH	OH	H	2*					B		
Isoetarina	3-OH, 4-OH	OH	CH_2CH_3	$CH(CH_3)_2$					B		
Metaproterenol	3-OH, 5-OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$					B		
Terbutalina	3-OH, 5-OH	OH	H	$C(CH_3)_3$					B		
Metaraminol	3-OH	OH	CH_3	H			P				
Fenilefrina	3-OH	OH	H	CH_3		N,	P				
Tiramina	4-OH	H	H	H							
Hidroxianfetamina	4-OH	H	CH_3	H		N,	P			C	
Metoxifenamina	2-OCH_3	H	CH_3	CH_3					B		
Metoxamina	2-OCH_3, 5-OCH_3	OH	CH_3	H			P				
Albuterol	3-CH_2OH, 4-OH	OH	H	$C(CH_3)_3$					B		
Anfetamina		H	CH_3	H							SNC, 0
Metanfetamina		H	CH_3	CH_3			P				SNC, 0
Benzfetamina		H	CH_3	CH_3							0
Efedrina		OH	CH_3	CH_3		N,	P		B,	C	
Fenilpropanolamina		OH	CH_3	H		N					
Mefentermina		H	4*	CH_3		N,	P				
Fentermina		H	4*	H							0
Clorfentermina	4-Cl	H	4*	H							0

Fenfluramina	3-CF_3	H	CH_3	C_2H_6			0
Tuaminoheptano	$CH_3(CH_2)_3$	H	CH_3	H	N		
Propilhexedrina	5*	H	CH_3	CH_3	N		
Fenmetrazina			7*				0
Fendimetrazina			8*				0



Actividad α
A = Reacciones alérgicas (incluye acción β)
N = Descongestión nasal
P = Vasotensora (puede incluir acción β)
V = Otra vasoconstricción local
(por ejemplo, en anestesia local)

Actividad β
B = Broncodilatadora
C = Cardiaca

SNC = Sistema nervioso central
0 = Anorexígena

* Los números que llevan un asterisco se refieren a los sustituyentes numerados en las filas inferiores de la tabla, el sustituyente 5 reemplaza a los anillos de fenilo, y 6, 7 y 8 están unidos directamente al anillo de fenilo, reemplazando a la cadena lateral de etilamina.

† α y β en la fórmula prototipo se refieren a posiciones de los átomos de C en la cadena lateral de etilamina.

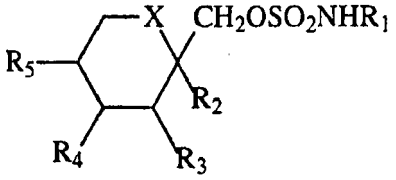
En realizaciones preferidas, el agente simpaticomimético tiene propiedades anorexiantes (por ejemplo, suprime el apetito) o es anorexígeno sin toxicidad significativa para un sujeto o paciente (por ejemplo, un ser humano) a dosis terapéuticamente eficaces. En una realización más preferida, el agente simpaticomimético tiene propiedades anorexiantes (por ejemplo, suprime el apetito) o es anorexígeno sin pérdida de eficacia o sin efectos secundarios adversos o indeseados en un sujeto o paciente (por ejemplo, un sujeto o paciente humano) a dosis terapéuticamente eficaces cuando se receta en combinación con topiramato. En aún otra realización, el agente simpaticomimético es fentermina o un compuesto de tipo fentermina. Tal como se define en el presente documento, un "compuesto de tipo fentermina" es un compuesto estructuralmente relacionado con fentermina (por ejemplo, un análogo o derivado) que mantiene una actividad anorexígena similar a fentermina. Un compuesto de tipo fentermina preferido es clorofentermina. En aún otra realización, el agente simpaticomimético es anfetamina o un compuesto de tipo anfetamina. Tal como se usa en el presente documento, un "compuesto de tipo anfetamina" es un compuesto estructuralmente relacionado con anfetamina (por ejemplo, un análogo o derivado) que mantiene un efecto anorexígeno de anfetamina. En aún otra realización, el agente simpaticomimético es fenmetrazina o un compuesto de tipo fenmetrazina. Tal como se define en el presente documento, un "compuesto de tipo fenmetrazina" es un compuesto estructuralmente relacionado con fenmetrazina (por ejemplo, un análogo o derivado) que mantiene un efecto anorexígeno de fenmetrazina. Un compuesto de tipo fenmetrazina preferido es fendimetrazina. Pueden someterse a prueba análogos y/o derivados de los compuestos de la presente invención para determinar su capacidad para suprimir el apetito (por ejemplo, suprimir la ingesta de alimentos) en un sujeto (por ejemplo, un sujeto mamífero).

En una realización preferida a modo de ejemplo, el agente simpaticomimético se selecciona del grupo que consiste en anfetamina, metanfetamina, benzfetamina, fenilpropanolamina, fentermina, clorfentermina, dietilproprano, fenmetrazina y fendimetrazina (tal como se expone en la tabla I). En una realización particularmente preferida, el agente simpaticomimético es fentermina. También está dentro del alcance de la presente invención usar otros agentes simpaticomiméticos incluyendo pseudoefedrina (un estereoisómero de efedrina, SUDAFED®), metilfenidato (RITALIN®) y otros estimulantes del SNC incluyendo, por ejemplo, cafeína.

El término "derivado de sulfamato anticonvulsivo" o "derivados de sulfamato anticonvulsivos" es un término de la técnica y se refiere a una clase de compuestos derivados de sulfamato que presentan actividad anticonvulsiva y tiene un uso reconocido en la técnica en el tratamiento de la epilepsia. En particular, los derivados de sulfamato anticonvulsivos son derivados de monosacáridos con una funcionalidad sulfamato. Los derivados de sulfamato anticonvulsivos para su uso en la presente invención tienen uno o más de los siguientes modos de actividad; modulación de la conductancia de sodio dependiente de voltaje; potenciación de corrientes provocadas por ácido

gamma-aminobutírico; inhibición del subtipo de kainato/ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA) del receptor de glutamato; y/o inhibición de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, un mecanismo mediante el cual el derivado anticonvulsivo de la presente invención puede disminuir la sensación de gusto). Los derivados de sulfamato anticonvulsivos para su uso en la presente invención se describen adicionalmente en las patentes estadounidenses n.os: 4.513.006, 5.384.327, 5.498.629, 5.753.693 y 5.753.694, al igual que métodos de síntesis de tales derivados de sulfamato anticonvulsivos.

En realizaciones preferidas, el derivado de sulfamato anticonvulsivo es un compuesto que tiene la siguiente fórmula I:

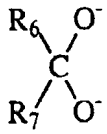


en la que

X es CH_2 u oxígeno;

R_1 es hidrógeno o alquilo; y

R_2, R_3, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior; cuando X es oxígeno, R_2 y R_3 y/o R_4 y R_5 juntos pueden ser un grupo metilendioxilo de la siguiente fórmula II:



en la que

R_6 y R_7 son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o son alquilo y están unidos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo.

R_1 en particular es hidrógeno o alquilo de aproximadamente 1 a 4 carbonos, tal como metilo, etilo e iso-propilo. Alquilo incluye alquilo de cadena tanto lineal como ramificada. Los grupos alquilo R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 tienen aproximadamente de 1 a 3 carbonos e incluyen metilo, etilo, iso-propilo y n-propilo.

Un grupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos en los que X es oxígeno y tanto R_2 y R_3 como R_4 y R_5 juntos son grupos metilendioxilo de fórmula II, en la que R_6 y R_7 son ambos hidrógeno, ambos alquilo o se combinan para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo espiro, en particular, en la que R_6 y R_7 son ambos alquilo tal como metilo. Un segundo grupo de compuestos son aquellos en los que X es CH_2 y R_4 y R_5 están unidos para formar un anillo de benceno. Un tercer grupo de compuestos de fórmula I son aquellos en los que tanto R_2 como R_3 son hidrógeno.

En realizaciones preferidas, los derivados de sulfamato anticonvulsivos tienen propiedades anorexiantes (por ejemplo, suprimen el apetito) sin toxicidad significativa para un sujeto o paciente (por ejemplo, un ser humano) a dosis terapéuticamente eficaces. En una realización más preferida, los derivados de sulfamato anticonvulsivos tienen propiedades anorexiantes (por ejemplo, suprimen el apetito) sin efectos secundarios adversos o indeseados significativos para un sujeto o paciente (por ejemplo, un ser humano) a dosis terapéuticamente eficaces cuando se recetan en combinación con fentermina. En una realización particularmente preferida el derivado de sulfamato anticonvulsivo es topiramato (Topamax®). Se ha demostrado en ensayos clínicos de epilepsia en seres humanos que topiramato, también denominado en la técnica sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-β-D-fructopiranosa, es eficaz como terapia adyuvante o como monoterapia en el tratamiento de convulsiones parciales simples y complejas y convulsiones generalizadas secundarias (E. Faught *et al.* (1995) Epilepsia 36 (sup. 4):33; S. Sachdeo *et al.* (1995) Epilepsia 36 (sup. 4):33) y se comercializa actualmente para el tratamiento de epilepsia con convulsiones parciales simples y complejas con o sin convulsiones generalizadas secundarias.

Dosificaciones, administración y composiciones farmacéuticas

La elección de las dosificaciones apropiadas para los fármacos usados en la terapia de combinación según la presente invención pueden determinarse y optimizarse por el experto en la técnica, por ejemplo, mediante observación del paciente, incluyendo la salud global del paciente, la respuesta a la terapia de combinación y

similares. La optimización, por ejemplo, puede ser necesaria si se determina que un paciente no está mostrando el efecto terapéutico deseado o, a la inversa, si el paciente está experimentando efectos secundarios adversos o indeseados cuyo número es demasiado grande o cuya gravedad es problemática.

Preferiblemente, se receta un fármaco simpaticomimético (por ejemplo, una fármaco expuesto en la tabla I) a una dosificación usada habitualmente por el experto en la técnica (por ejemplo, un médico) para fomentar el efecto terapéutico deseado del fármaco, cuando el fármaco se usa como monoterapia. Preferiblemente, se receta un derivado de sulfamato anticonvulsivo (por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula I) a una dosificación inferior a la usada habitualmente por el experto en la técnica (por ejemplo, un médico) para fomentar el efecto terapéutico deseado de el fármaco, cuando el fármaco se usa como monoterapia (por ejemplo, en el tratamiento de la epilepsia). En una realización preferida, se receta un fármaco simpaticomimético o derivado de sulfamato anticonvulsivo a una dosis de entre 5-1000, preferiblemente entre 10-1500, más preferiblemente entre 20-1000 y lo más preferiblemente entre 25-50 mg al día.

Resulta especialmente ventajoso formular composiciones de la invención en forma de unidad de dosificación para su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de unidad de dosificación tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para los individuos que van a tratarse. Cada dosificación contiene una cantidad predeterminada de un compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación novedosas de la invención depende de las características únicas de la composición que contiene el anticonvulsivo o agente simpaticomimético y el efecto terapéutico particular que va a lograrse. Pueden determinarse adicionalmente dosificaciones mediante referencia a la dosis habitual y el modo de administración de los componentes. También está dentro del alcance de la presente invención formular una única forma de dosificación físicamente diferenciada que tiene cada uno de los principios activos del tratamiento de combinación (por ejemplo, una forma de dosificación individual que tiene anticonvulsivo y agente simpaticomimético).

El método de administración de composiciones o combinaciones de la invención dependerá, en particular, del tipo de agente simpaticomimético usado y del derivado de sulfamato anticonvulsivo elegido. El agente simpaticomimético y el derivado de sulfamato anticonvulsivo pueden administrarse juntos en la misma composición o de manera simultánea o secuencial en dos composiciones separadas. Además, puede administrarse uno o más agentes simpaticomiméticos o uno o más derivados de sulfamato anticonvulsivos a un sujeto o paciente o bien en forma de una composición terapéutica o bien en combinación, por ejemplo, en forma de una o más composiciones separadas administradas simultánea o secuencialmente. El calendario de administración dependerá del tipo de agente(s) simpaticomimético(s) y derivado(s) de sulfamato anticonvulsivo(s) elegidos. Por ejemplo, un agente simpaticomimético puede tener un efecto estimulante y el grado de tal efecto estimulante puede variar dependiendo del agente simpaticomimético elegido. Por consiguiente, un agente simpaticomimético que tiene un efecto estimulante significativo puede administrarse antes en el día que la administración de un agente simpaticomimético que tiene un efecto estimulante menor. Asimismo, un derivado de sulfamato anticonvulsivo puede tener un efecto sedante y el grado de tal efecto sedante puede variar dependiendo del derivado de sulfamato anticonvulsivo elegido. Por consiguiente, un derivado de sulfamato anticonvulsivo que tiene un efecto sedante significativo puede administrarse más tarde en el día que la administración de un derivado de sulfamato anticonvulsivo que tiene un efecto sedante menor. Además, pueden administrarse simultáneamente agentes simpaticomiméticos y/o agentes anticonvulsivos que tienen efectos estimulantes o sedantes menores, respectivamente,.

También pueden administrarse agentes simpaticomiméticos y/o derivados de sulfamato anticonvulsivos junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento “portador farmacéuticamente aceptable” incluye cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimiento, agente antibacteriano y antifúngico, agente isotónico y de retraso de la absorción, y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso de los mismos en composiciones de la invención.

Un agente simpaticomimético solo, o en combinación con un derivado de sulfamato anticonvulsivo en forma de una composición, se administra preferiblemente por vía oral. Cuando la(s) composición/composiciones se administra(n) por vía oral, puede incluirse un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. La composición y otros componentes también pueden encerrarse en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimirse para formar comprimidos o incorporarse directamente en la dieta del individuo. Para la administración terapéutica oral, pueden incorporarse excipientes en la composición y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Evidentemente, el porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variarse. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. En una realización particularmente preferida, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente simpaticomimético y un derivado de sulfamato anticonvulsivo. En una realización, la presente invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente simpaticomimético y un derivado de sulfamato anticonvulsivo envasados en una pauta posológica diaria (por ejemplo, envasados en tarjetas,

envasados con tarjetas de dosificación, envasados en blísteres o plásticos moldeados por soplado, etc.). Tal envasado fomenta productos y aumenta el cumplimiento del paciente con las pautas posológicas. Tal envasado también puede reducir la confusión del paciente. La presente invención también presenta tales kits que contienen además instrucciones de uso.

Los comprimidos, trociscos, pastillas, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante, un excipiente, un lubricante o un agente edulcorante. Varios otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, pueden recubrirse comprimidos, pastillas o cápsulas con laca, azúcar o ambos. Evidentemente, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de unidad de dosificación debe ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxica en las cantidades empleadas.

Un agente simpaticomimético, solo o en combinación con un derivado de sulfamato anticonvulsivo, también puede administrarse de una manera conveniente tal como mediante inyección (subcutánea, intravenosa, etc.), inhalación, aplicación transdérmica o administración rectal. Dependiendo de la vía de administración, la composición que contiene el agente simpaticomimético y/o derivado de sulfamato anticonvulsivo puede recubrirse con un material para proteger al compuesto frente a la acción de ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar los compuestos o composiciones.

Para administrar las composiciones, por ejemplo, por vía transdérmica o mediante inyección, puede ser necesario recubrir la composición con, o administrar conjuntamente la composición con, un material para prevenir su inactivación. Por ejemplo, la composición puede administrarse a un individuo en un diluyente apropiado o en un portador apropiado tal como liposomas. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina y disoluciones de tampón acuosas. Los liposomas incluyen emulsiones de agua en aceite en agua de CGF así como liposomas convencionales (Strejan *et al*. (1984) J. Neuroimmunol. 7:27). Para administrar las composiciones que contienen los agentes simpaticomiméticos y/o derivados de sulfamato anticonvulsivos por vía parenteral o intraperitoneal, pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones adecuadas para su uso inyectable incluyen disoluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o disoluciones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado de que exista fácil capacidad de inyección. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede provocarse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Un aspecto preferido de la presente invención presenta recetar fentermina en combinación con topiramato para provocar pérdida de peso y/o para tratar el síndrome X y/o un subconjunto de síntomas del mismo. Una dosis preferida para fentermina es de entre aproximadamente 5-60 mg al día, incluyendo, pero sin limitarse a, dosis de 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 y 55 mg al día. Una dosis particularmente preferida para fentermina es de aproximadamente 15 mg al día. En una realización a modo de ejemplo, la fentermina está en una forma de liberación inmediata. Preferiblemente, el paciente toma la fentermina por la mañana y, más preferiblemente, la toma antes del desayuno. La fentermina se toma mejor por la mañana porque el fármaco es un estimulante así como un supresor del apetito. Cuando se receta fentermina (por ejemplo, como parte de la terapia de combinación descrita en el presente documento), los médicos deben ser conscientes y puede ser recomendable avisar a los pacientes de que el fármaco puede crear una ligera adicción. Fentermina también puede provocar un aumento del nerviosismo, aumento de la energía, irritabilidad y, en casos poco frecuentes, insomnio. Detener la fentermina también puede provocar cansancio que dura hasta 1-2 semanas. Fentermina también puede elevar la tensión arterial (por ejemplo, durante las fases iniciales de tratamiento).

Una dosis preferida para topiramato es de entre aproximadamente 50-1500 mg al día. Tal como se comentó anteriormente, recetar topiramato a dosificaciones de ≥ 400 mg al día da como resultado la promoción de efectos secundarios indeseados (por ejemplo, sedación, confusión mental). Por consiguiente, en una realización preferida, se receta topiramato a una dosis de aproximadamente 50-400 mg al día. En otra realización preferida, la dosificación de topiramato se aumenta gradualmente al inicio de la terapia con el fin de reducir la posibilidad de efectos secundarios indeseados asociados con dosis superiores del fármaco. En una realización a modo de ejemplo, el topiramato se administra a una dosis de 25 mg al día durante aproximadamente los 5-7 primeros días (por ejemplo,

6 días) de tratamiento, a una dosis de aproximadamente 50 mg al día durante los 5-7 días siguientes (por ejemplo, 6 días), a una dosis de 100 mg al día durante aproximadamente los 6-8 días siguientes (por ejemplo, 7 días) y aproximadamente 150 mg al día durante los 20-26 días siguientes. A partir de este momento en adelante, el topiramato puede administrarse a una dosis de 150-250 mg al día, incluyendo, pero sin limitarse a dosis de 175, 200 y 225 mg al día. Una dosis particularmente preferida para la terapia continuada es de aproximadamente 200 mg de topiramato al día. En otra realización a modo de ejemplo, el topiramato está en una forma de liberación inmediata. En aún otra realización a modo de ejemplo, el topiramato está en una forma de liberación sostenida.

En una realización preferida, se toma topiramato más tarde en el día que la fentermina. Preferiblemente, el paciente toma el topiramato justo antes de la cena o más tarde por la noche. El topiramato se administra mejor más tarde en el día porque el fármaco puede ser sedante. En otras realizaciones, el topiramato se administra BID (por ejemplo, dos veces al día), TID (tres veces al día) o QID (cuatro veces al día). Cuando se receta topiramato, los médicos deben ser conscientes y puede ser recomendable avisar a los pacientes de que el fármaco puede provocar cansancio, fatiga, mareo, dificultad para hablar y encontrar las palabras, dificultad para concentrarse, dificultad con el equilibrio y/o entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies. Efectos secundarios menos comunes son náuseas, problemas de coordinación, dolor abdominal, dificultad para pensar, nerviosismo, depresión, dolor torácico, periodos de dolor, visión doble o borrosa, palpitaciones, bajo recuento de glóbulos blancos y cálculos renales. Un médico también debe avisar a los pacientes de que el fármaco no puede tomarse si el paciente también está tomando Diamox (acetazolamida). Ninguna paciente debe quedarse embarazada mientras esté tomando este fármaco ya que puede provocar defectos congénitos. Si una paciente presenta amenorrea debe interrumpir inmediatamente el medicamento e informar al médico. Las pacientes no deben tratarse según los métodos de la presente invención si están en periodo de lactancia. Los pacientes no deben beber alcohol ni tomar medicamentos sedantes mientras estén tomando topiramato ya que puede producirse un exceso de sedación. Los pacientes también deben evitar realizar tareas peligrosas (por ejemplo operar maquinaria pesada o conducir) hasta que se sientan cómodos con los efectos secundarios de la dosis completa (por ejemplo, 200-400 mg al día). Debe avisarse a los pacientes de que no aumenten la dosificación más allá de lo que se receta. Topiramato no crea adicción.

Aún otra realización de la presente invención presenta composiciones farmacéuticas (por ejemplo, para administración oral) que comprenden fentermina y topiramato en una única formulación farmacéutica. Tales composiciones pueden preferirse, por ejemplo, para aumentar el cumplimiento del paciente (por ejemplo, reduciendo el número de administraciones necesarias para lograr el efecto farmacológico deseado).

En una realización preferida, la composición farmacéutica incluye fentermina en una forma de liberación inmediata e incluye además topiramato en una formulación de liberación controlada. Tal como se define en el presente documento, una “formulación de liberación inmediata” es una que se ha formulado para permitir, por ejemplo, que la fentermina actúe lo más rápidamente posible. Las formulaciones de liberación inmediata preferidas incluyen, pero no se limitan a, formulaciones que se disuelven fácilmente. Tal como se define en el presente documento, una “formulación de liberación controlada” incluye una formulación farmacéutica que se ha adaptado de tal manera que las velocidades y los perfiles de liberación pueden corresponderse con los requisitos fisiológicos y cronoterapéuticos o, alternativamente, se ha formulado para provocar la liberación de un fármaco a una velocidad programada. Las formulaciones de liberación controlada preferidas incluyen, pero no se limitan a, gránulos, gránulos de liberación retardada, hidrogeles (por ejemplo, sintéticos o de origen natural), otros agentes de gelificación (por ejemplo, fibras alimentarias formadoras de gel), formulaciones basadas en matriz (por ejemplo, formulaciones que comprenden un material polimérico que tiene al menos un principio activo dispersado a través del mismo), gránulos dentro de una matriz, mezclas poliméricas, masas granulares, y similares.

En una realización, una formulación de liberación controlada es una forma de liberación retardada. Tal como se define en el presente documento, una “forma de liberación retardada” se formula de tal manera que se retarda, por ejemplo, la acción de topiramato durante un periodo de tiempo prolongado. Una forma de liberación retardada puede formularse de tal manera que se retarda la liberación de una dosis eficaz de topiramato durante 4, 8, 12, 16 ó 24 horas tras la liberación de fentermina. En aún otra realización preferida, una formulación de liberación controlada es una forma de liberación sostenida. Tal como se define en el presente documento, una “forma de liberación sostenida” se formula de tal manera que se sostiene, por ejemplo, la acción de topiramato a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Una forma de liberación sostenida puede formularse de tal manera que se proporciona una dosis eficaz de topiramato (por ejemplo, se proporciona un nivel en sangre fisiológicamente eficaz) a lo largo de un periodo de 4, 8, 12, 16 ó 24 horas.

Las composiciones preferidas incluyen un núcleo de comprimido que consiste esencialmente en topiramato, estando dicho núcleo en asociación con una capa de fentermina. Preferiblemente, el núcleo tiene una velocidad de disolución retardada o sostenida. En una realización a modo de ejemplo, un comprimido puede comprender una primera capa que contiene, por ejemplo, fentermina (por ejemplo, en una formulación de liberación inmediata) y un núcleo que contiene, por ejemplo, topiramato en una formulación de liberación retardada o liberación sostenida. Otras realizaciones a modo de ejemplo pueden incluir, por ejemplo, una barrera entre la primera capa y el núcleo, sirviendo dicha capa para el fin de limitar la superficie de liberación del fármaco del núcleo. Las barreras preferidas previenen la disolución del núcleo cuando se expone por primera vez la formulación farmacéutica a fluido gástrico. Por ejemplo, una barrera puede comprender un disgregante, un recubrimiento retardante de la disolución (por

ejemplo, un material polimérico, por ejemplo, un polímero entérico), una película o un recubrimiento hidrófobo, y puede ser además selectivamente soluble en los fluidos o bien estomacales o bien intestinales. Tales barreras permiten que el topiramato se lixivie lentamente y pueden cubrir sustancialmente toda la superficie del núcleo.

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente se diseñan para liberar los dos agentes eficaces de la terapia de combinación de la presente invención de manera secuencial, es decir, liberando topiramato tras la liberación de fentermina, estando ambos agentes contenidos en la misma composición farmacéutica. Las cantidades preferidas de fentermina y topiramato son tal como se describieron anteriormente, comprendiendo las composiciones particularmente preferidas desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 60 mg de fentermina y desde aproximadamente 50 mg hasta 1500 mg de topiramato. Las composiciones particularmente preferidas incluyen al menos 15 mg de fentermina y al menos aproximadamente 50 mg, 100 mg o 200 mg de topiramato.

Las composiciones farmacéuticas así formuladas pueden contener aditivos adicionales, agentes de suspensión, diluyentes, aglutinantes o adyuvantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, estabilizadores, agentes colorantes, aromatizantes, etc. Estos son materiales convencionales que pueden incorporarse en cantidades convencionales.

En una realización, se lleva a cabo, se pone en práctica o se realiza un método de la presente invención de tal manera que se produce pérdida de peso en el sujeto o paciente. Por consiguiente, los métodos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento de pacientes con sobrepeso u obesos. Tal como se define en el presente documento, un sujeto o paciente con sobrepeso tiene entre aproximadamente el 1 y el 20 por ciento de sobrepeso (por ejemplo, pesa un 1-20% más que su peso corporal ideal). Además, tal como se define en el presente documento, un sujeto o paciente obeso tiene un sobrepeso de más del 20 por ciento (por ejemplo, pesa >20% más que su peso corporal ideal). Alternativamente, los métodos de la presente invención son útiles en el tratamiento de sujetos o pacientes que necesitan perder peso, pero que no tienen necesariamente sobrepeso ni son obesos. Por ejemplo, puede ser deseable lograr pérdida de peso en sujetos o pacientes que tienen artritis o prótesis de manera que el sujeto experimente menos efectos adversos resultantes de soportar peso.

Las terapias de combinación de la presente invención se administrarán generalmente hasta que el paciente haya experimentado la pérdida de peso deseada, y preferiblemente haya alcanzado un peso corporal ideal. Alternativamente, las terapias de combinación de la presente invención pueden administrarse hasta que el paciente haya alcanzado una pérdida de peso del 5-10%, 10-15%, 15-20% o 20-25% de su masa corporal inicial (por ejemplo, el peso de partida del paciente).

El presente inventor también ha reconocido que la terapia de combinación de la presente invención mejora síntomas asociados con el síndrome X. El síndrome X consiste en un complejo de problemas médicos que están ampliamente asociados con la obesidad, incluyendo hipertensión, diabetes o intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, hiperlipidemia, y con frecuencia cansancio y somnolencia asociados con apnea del sueño. Con frecuencia se trata a los pacientes con combinaciones de antihipertensores, agentes hipolipemiantes, insulina o fármacos antidiabéticos orales, y diversos tratamientos mecánicos y quirúrgicos de apnea del sueño. Sin embargo, tales tratamientos son con frecuencia costosos y no tratan el problema subyacente de obesidad. Además, algunos de los tratamientos para la diabetes incluyendo insulina y agentes antidiabéticos orales realmente empeoran el síndrome X al aumentar los niveles de insulina, aumentar el apetito y aumentar el peso. Esto puede conducir a una tensión arterial superior e incluso colesterol superior. Por consiguiente, un aspecto de la presente invención presenta un método de tratamiento de síndrome X usando las terapias de combinación descritas en el presente documento. En una realización, la invención presenta un método de tratamiento de síndrome X en un sujeto o paciente que incluye tratar al sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un derivado de sulfamato anticonvulsivo (por ejemplo, topiramato) y un agente simpaticomimético (por ejemplo, fentermina o un compuesto de tipo fentermina), de tal manera que al menos un síntoma asociado con el síndrome X se ve afectado. Tal como se define en el presente documento, “afectar a un síntoma” (por ejemplo, afectar a un síntoma asociado con el síndrome X) se refiere a reducir, disminuir la gravedad del síntoma o revertir, mejorar o aliviar el síntoma (por ejemplo, disminuir la hipertensión, mejorar la diabetes, revertir la intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina, reducir la hiperlipidemia o disminuir el cansancio y la somnolencia asociados con apnea del sueño).

El tratamiento de síndrome X según los métodos de la presente invención incluye afectar a al menos uno, preferiblemente dos, más preferiblemente tres, más preferiblemente cuatro, cinco o seis síntomas asociados con el síndrome X. En una realización particularmente preferida, todos los síntomas asociados con el síndrome X se ven afectados (por ejemplo, disminuidos, revertidos, mejorados, etc.).

El presente inventor también ha reconocido que la terapia de combinación de la presente invención mejora algunos efectos secundarios asociados con la obesidad, tal como se describe en el presente documento. Por consiguiente, un aspecto de la presente invención presenta un método de tratamiento de al menos un efecto secundario asociado con la obesidad usando las terapias de combinación descritas en el presente documento. En una realización, la invención presenta un método de tratamiento de al menos un efecto secundario relacionado con la obesidad en un sujeto o paciente que incluye tratar al sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un derivado de sulfamato anticonvulsivo (por ejemplo, topiramato) y un agente simpaticomimético (por ejemplo,

fentermina o un compuesto de tipo fentermina), de tal manera que al menos un efecto secundario relacionado con la obesidad se ve afectado. Tal como se define en el presente documento, un "efecto secundario asociado con la obesidad" incluye un síntoma o trastorno en un sujeto (por ejemplo, un paciente) que es secundario a y/o resulta de (por ejemplo, resulta directa y/o indirectamente de) un estado médico para el que el sujeto es obeso y/o está tratándose. En una realización preferida, el sujeto es obeso y/o está tratándose para la obesidad. En otra realización, el sujeto tiene al menos uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o más) efectos secundarios seleccionados del grupo que consiste en apnea del sueño, tensión arterial alta y glucemia alta, lípidos en sangre altos, Hgb A1C alta u otros efectos secundarios reconocidos en la técnica asociados con la obesidad.

Ya sea en el tratamiento de síndrome X o en la práctica de los métodos de la presente invención para provocar pérdida de peso (por ejemplo, en el tratamiento de sobrepeso y/u obesidad) o en el tratamiento de efectos secundarios asociados con la obesidad, le resultará evidente al experto en la técnica (por ejemplo, un médico) que se necesita monitorizar al paciente para determinar la eficacia de los tratamientos y para modificar posiblemente los tratamientos (por ejemplo, modificar la dosificación, el momento de administración del fármaco, la secuencia de administración de fármacos, tal como se define en el presente documento). Por consiguiente, en determinadas realizaciones, se le monitoriza al paciente aproximadamente cada 2-6, preferiblemente cada 3-5 y más preferiblemente cada 4 semanas. La monitorización de la eficacia del tratamiento para alcanzar pérdida de peso incluye, pero no se limita a, monitorizar el peso corporal del sujeto o paciente (por ejemplo, comparando el peso corporal inicial del paciente con el de una visita de seguimiento, por ejemplo, cuatro semanas tras el inicio del tratamiento). También pueden monitorizarse características adicionales de la salud del sujeto o paciente (es decir, monitorizar la salud global del paciente y/o monitorizar la eficacia del tratamiento de un efecto secundario indeseado de la obesidad) incluyendo, pero sin limitarse a, la tensión arterial, glucemia, niveles de lípidos en suero, etc. del paciente. Asimismo, monitorizar a un sujeto o paciente para el tratamiento de síndrome X puede incluir monitorizar al menos un, preferiblemente más de un síntoma asociado con el síndrome X.

Ejemplo 1:

Como parte del siguiente ensayo se tratan pacientes según la siguiente pauta posológica. Los pacientes toman fentermina a una dosis de 15 mg al día a lo largo de todo el programa de pérdida de peso. Los pacientes toman la fentermina antes del desayuno. Durante los 6 primeros días, los pacientes toman un comprimido de 25 mg de topiramato antes de la cena. Durante los 6 días siguientes, los pacientes toman dos comprimidos de 25 mg de topiramato antes de la cena. Durante los 7 días siguientes (días 13-19), los pacientes toman 100 mg antes de la cena cada día usando 4 comprimidos de 25 mg de topiramato al día. Para los días 20-26, los pacientes toman 150 mg de topiramato cada día que consisten en la mitad de un comprimido de 200 mg y 2 comprimidos de 25 mg de topiramato. A partir de ese momento, a menos que el médico instruya otra cosa, los pacientes continúan tomando un comprimido de 200 mg de topiramato al día antes de la cena y continúan con los 15 mg de fentermina al día por la mañana. Se aconsejó a los pacientes que bebieran al menos ocho (8) vasos llenos de agua al día para reducir el riesgo de cálculos renales que pueden resultar de tomar topiramato.

Se avisa a los pacientes de que aunque el efecto de fentermina es bastante rápido, el comienzo del efecto de topiramato es más lento. La reducción del peso con topiramato continuará durante hasta 18 meses con el medicamento. Es decir, el paciente puede esperar continuar con una pérdida de peso gradual durante hasta 18 meses con el medicamento. Evidentemente, la pérdida de peso es máxima si el paciente sigue dieta y/o programas de ejercicio. La pérdida de peso debe superar el 15% del peso inicial del paciente. Por tanto, si el paciente pesa aproximadamente 90,7 kg (200 libras) en la fecha de inicio, puede esperar perder al menos 13,6 kg (30 libras) en un periodo de 12-18 meses. Se han recopilado los siguientes datos de pacientes.

Iniciales del paciente	Edad	Sexo	Peso inicial, kg (libras)	Tensión arterial inicial	Fecha de seguimiento	Peso en el seguimiento, kg (libras)	% de pérdida de peso	Tensión arterial en el seguimiento
M.O.[1]	48	M	82,6 (182)	115/70	5 semanas	80,3 (177)	2,7%	120/80
					9 semanas	79,8 (176)	3%	110/70
T.M.	37	M	86,2 (190)	122/84	2 semanas, 5 días	80,7 (178)	6,3%	110/80
					6 semanas, 2 días	76,2 (168)	11,6%	125/80
D.M.(A)	28	H	129,7 (286)	138/90	4 semanas	126,6 (279)	2,4%	128/86
P.L.	55	M	65,3 (144)	132/84	4 semanas	64,0 (141)	2,1%	138/85
					9 semanas	62,1 (137)	4,9%	122/82
E.K.	52	M	82,1 (181)	130/100	5 semanas	79,4 (175)	3,3%	140/88
I.F.	41	M	88,9 (196)	95/60	6 semanas, 5 días			
D.M.(B)[2]	56	H	133,8 (295)	150/80	4 semanas, 2 días	134,7 (297)	(+0,7%)	148/82

					8 semanas, 2 días	130,2 (287)	2,7%	140/70

[1] La paciente M.O. estaba tratándose con Meridia® al comienzo del estudio, que continuó a lo largo de las 5 primeras semanas del estudio. En el seguimiento de 5 semanas, se cambió a M.O. al régimen de fentermina/topiramato descrito anteriormente.
[2] El paciente D.M.(B) estaba tratándose con fentermina sola al comienzo del estudio y en la cuarta semana del estudio estaba tomando la dosis completa de topiramato.

Tal como resulta evidente a partir de los datos descritos anteriormente, los pacientes que no estaban tratándose anteriormente con un anorexiante al comienzo del estudio experimentaron un promedio de aproximadamente el 3,5% de pérdida de peso tras tan sólo 2-6 semanas (por ejemplo, la paciente T.M. perdió el 6,3% de peso corporal, el paciente D.M.(A) perdió el 2,4% de peso corporal, la paciente P.L. perdió el 2,1% de peso corporal y la paciente E.K. perdió el 3,3% de peso corporal). Tras tan sólo 6-9 semanas de tratamiento, los pacientes (por ejemplo, aquellos que no estaban tratándose anteriormente con un anorexiante al comienzo del estudio) experimentaron un promedio de aproximadamente el 8,3% de pérdida de peso (por ejemplo, la paciente T.M. perdió el 11,6% de peso corporal y la paciente P. L. perdió el 4,9% de peso corporal). La paciente que tomaba anteriormente Meridia® (la paciente M.O. perdió el 3,3% de peso corporal tras incluirse en el programa durante 9 semanas). Además, el paciente que tomaba anteriormente fentermina (paciente D.M.(B)) perdió un total del 2,7% de peso corporal tras incluirse en el programa durante aproximadamente 8 semanas. Este paciente particular notificó que es la pérdida de peso más significativa que había alcanzado hasta el momento, habiendo probado el paciente anteriormente otras terapias convencionales.

Además de la pérdida de peso notificada anteriormente, casi todos los pacientes incluidos en el estudio experimentaron disminución de la tensión arterial. Además, los pacientes implicados en el estudio que habían tomado anteriormente Redux, fen-fen, Meridia y/u otros tratamientos para la pérdida de peso notifican que no han experimentado anteriormente los beneficios de la terapia combinada de fentermina/topiramato. Los pacientes notifican que no tienen apetito, pueden resistir la comida fácilmente, pueden concentrarse y rendir en el trabajo (incluso en trabajos que requieren mucha atención tales como programadores informáticos), tienen más energía y se sienten mejor. Los pacientes también notifican que experimentan menos efectos secundarios que con cualquier tratamiento para la pérdida de peso anterior que hayan probado.

Ejemplo 2:

Resultados ampliados del ensayo descrito en el ejemplo 1.

Se trató a un total de trece pacientes durante 1-9 meses con fentermina (15 mg al día) por la mañana y hasta 400 mg de topiramato (mediana de la dosis de 200 mg) por la noche. [Nota: el paciente D.M.(B) comentado anteriormente no se incluye en estos datos porque estaba tomando tratamiento con fentermina antes del tratamiento con la terapia de combinación de la presente invención]. Se aumentó gradualmente la dosis de topiramato desde 25 mg al día en incrementos de 25-50 mg cada semana o bien hasta que tuvo lugar una pérdida de peso deseable o bien hasta que los efectos secundarios limitaron los aumentos de la dosis. [Nota: el paciente número catorce interrumpió el tratamiento tras 3 días debido a náuseas]. Los trece pacientes toleraron bien el tratamiento con efectos secundarios mínimos. Junto con la toma de medicamento, se instruyó a los pacientes para que anduviesen al menos 30 minutos tres veces por semana y para que siguieran una dieta baja en grasas. Ningún paciente había tomado medicamento dietético durante al menos 3 meses antes del tratamiento. El IMC de nivel inicial promedio era de 32,5 (intervalo de 26-48).

La pérdida de peso promedio para los trece pacientes fue del 11,8%. Para siete pacientes que recibieron tratamiento durante más tiempo (intervalo de 5-9 meses), la pérdida de peso promedio fue del 14,4%. Los pacientes notificaron que tenían poco o nada de apetito y que realmente se sentían mejor (también está investigándose la utilidad de topiramato como estabilizador del estado de ánimo) que antes de la terapia. Los valores de tensión arterial, lípidos, glucosa y Hgb A1C también se vieron favorablemente afectados por este tratamiento.

La tabla I expone datos de pacientes para los trece pacientes descritos anteriormente tratados con la terapia de combinación de la presente invención.

TABLA I

DATOS DE PACIENTES: TERAPIA DE COMBINACIÓN*					
N.º de paciente	% de pérdida de peso	IMC de nivel inicial	IMC actual	Semanas con tratamiento	Estado actual
1	7,7	38	35	10	con tratamiento
2	10,3	25	23	4	acabado
3	6,8	48	44	5	interrupción temprana – abandono
4	16,8	30	24	35	con reducción gradual

5	23,2	30	23	41	con reducción gradual
6	8	41	38	40	con tratamiento
7	9,7	28	25	33	con reducción gradual
8	14,4	30	26	44	con tratamiento
9	15,9	27	21	32	con reducción gradual
10	9	33	31	7	interrupción temprana – volverá a empezar
11	12,9	28	24	22	acabado
12	7	29	27	5	con tratamiento
13	12,1	34	31	6	con tratamiento
* datos para trece pacientes Pérdida de peso promedio = 11,8% (13 pacientes) Pérdida de peso promedio ≥ 22 semanas con tratamiento = 14,4% (7 pacientes) IMC de nivel inicial promedio = 32,4					

La tabla II expone el valor promedio de tensión arterial, glucemia, Hgb A1C y lípidos en sangre para los trece pacientes.

TABLA II

	TA, mmHg	GLUCOSA, mg/dl	HGBA1C, %*	COL, mg/dl	TRIG, mg/dl
Valor promedio antes del tratamiento	131,3/85,9	107	6,48	212	189
Valor promedio con tratamiento	122,6/78,4	102	5,05	210	172

* Los números incluyen a 1 paciente diabético cuya hipoglucemia oral se redujo en un 50% mientras tomaba tratamiento para la pérdida de peso.

Uno de los trece pacientes en el estudio también tenía apnea del sueño grave con las complicaciones habituales de fatiga y somnolencia diurnas. Sus síntomas han desaparecido con el tratamiento para la pérdida de peso.

De los seis pacientes (es decir, que habían acabado o con reducción gradual) que habían completado la terapia de combinación de la presente invención, cinco de los seis alcanzaron un índice de masa corporal (IMC) de 24 o mejor. El IMC promedio antes del tratamiento o de nivel inicial para esos seis pacientes era de 28. El IMC promedio final era de 23,3. La pérdida de peso promedio fue del 17%.

Ejemplo 3:

El paciente varón de 56 años de edad descrito anteriormente (D.M.(B)) que estaba tomando inicialmente fentermina sola y se le añadió topiramato a su régimen tuvo un buen efecto debido a la combinación. En un momento llegó a pesar hasta 179,2 kg (395 libras). Cuando Redux todavía estaba en el mercado en los Estados unidos, se le trató con una combinación de dieta, ejercicio, Redux y fentermina. Su menor peso alcanzado fue de 129,3 kg (285 libras). Cuando se retiró Redux del mercado, siguió tomando fentermina pero recuperó peso hasta 133,8 - 136,1 kg (295-300 libras).

Cuando se añadió topiramato a su régimen, consiguió perder 11,3 kg (25 libras) y actualmente se encuentra en 122,9 kg (271 libras), su peso más bajo desde que tenía 20 años. Junto con la mayoría de los pacientes tratados hasta ahora, notificó que el tratamiento con topiramato y fentermina tenía menos efectos secundarios y era más eficaz que ningún tratamiento anterior para la pérdida de peso usando medicamentos que él y los demás habían probado. Este hombre de 56 años de edad mostró una tensión arterial reducida (aproximadamente 15 mm Hg sistólica y 10 mmHg diastólica).

Ejemplo 4:

Resultados ampliados del ensayo descrito en los ejemplos 1 y 2.

En la tabla III se exponen los datos acumulativos de un total de diecisiete pacientes tratados con el tratamiento de combinación para la pérdida de peso de la presente invención.

TABLA III

DATOS DE PACIENTES: TERAPIA DE COMBINACIÓN*					
N.º DE PACIENTE	% DE PÉRDIDA DE PESO	IMC DE NIVEL INICIAL	IMC ACTUAL	SEMANAS CON TRATAMIENTO	ESTADO ACTUAL
1	7,7	38	35	33	con tratamiento

2	10,3	25	23	4	acabado
3	6,8	48	44	5	interrupción temprana – abandono
4	16,8	30	24	58	con reducción gradual
5	23,2	30	23	64	con reducción gradual
6	17,5	41	33	63	con tratamiento
7	9,7	28	25	56	con reducción gradual
8	18,6	30	24	67	con tratamiento
9	15,9	27	21	55	con reducción gradual
10	9	33	31	7	interrupción temprana – volverá a empezar
11	12,9	28	24	22	acabado
12	7	29	27	5	interrupción temprana – volverá a empezar
13	12,1	34	31	6	interrupción temprana – volverá a empezar
14	22,5	46	32	16	con tratamiento
15	10,1	50	45	12	con tratamiento
16	6,4	27	24	4	acabado
17	6,3	27	25	6	con tratamiento
*datos para diecisiete pacientes PÉRDIDA DE PESO PROMEDIO = 12,5% (17 pacientes) PÉRDIDA DE PESO PROMEDIO ≥ 22 SEMANAS CON TRATAMIENTO = 15,3% (8 pacientes) IMC DE NIVEL INICIAL PROMEDIO = 33,6					

La presente invención proporciona una terapia novedosa de combinación para el tratamiento de pacientes obesos o con sobrepeso que puede dar como resultado pérdidas de peso de más del 5-10%, quizás incluso de hasta el 15-20%. La terapia combina fentermina o un fármaco de tipo fentermina con un fármaco anteriormente reconocido para el tratamiento de convulsiones epilépticas, conocido como topiramato. La terapia de combinación da como resultado una pérdida de peso inicial mayor que otras terapias reconocidas, posible pérdida de peso global mayor y puede continuarse durante periodos de tiempo significativos con menos efectos secundarios, y menos graves, que otros tratamientos para la pérdida de peso reconocidos. En particular, la terapia de combinación supera con creces los moderados efectos anorexiantes de la monoterapia con fentermina y puede continuarse durante periodos de tiempo significativos sin la pérdida de eficacia experimentada por pacientes que están tratándose con fentermina sola. Además, se ha encontrado que la terapia de combinación mejora síntomas asociados con el síndrome X y, por consiguiente, tiene un posible uso en el tratamiento de síndrome X.

Declaraciones de realizaciones de la descripción

1. Un método para provocar pérdida de peso en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un agente simpaticomimético y un derivado de sulfamato anticonvulsivo de tal manera que se produce pérdida de peso en el sujeto.

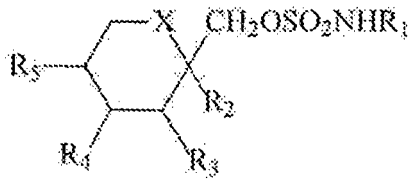
2. El método según la realización 1, en el que el agente simpaticomimético es un compuesto expuesto en la tabla 1.

3. El método según la realización 2, en el que el agente simpaticomimético tiene actividad anorexígena.

4. El método según la realización 3, en el que el agente simpaticomimético se selecciona del grupo que consiste en anfetamina, metanfetamina, benzfetamina, fenilpropanolamina, fentermina, clorfentermina, dietilproprano, fenmetrazina y fendimetrazina.

5. El método según la realización 4, en el que el agente simpaticomimético es fentermina.

6. El método según la realización 1, en el que el derivado de sulfamato anticonvulsivo es un compuesto de fórmula I:

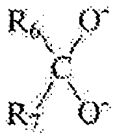


en la que

X es CH_2 u oxígeno;

R_1 es hidrógeno o alquilo; y

R_2, R_3, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno o alquilo inferior; cuando X es oxígeno, R_2 y R_3 y/o R_4 y R_5 juntos pueden ser un grupo metilendioxilo de la siguiente fórmula II:



en la que

R_6 y R_7 son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior o arilo y se unen para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo.

7. El método según la realización 6, en el que el derivado de sulfamato anticonvulsivo es topiramato.

8. El método según la realización 4, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de fentermina es de desde aproximadamente 5 hasta 60 mg al día.

9. El método según la realización 7, en el que la cantidad de topiramato es de desde aproximadamente 50 hasta 1500 mg al día.

10. El método según la realización 9, en el que la cantidad de topiramato es inferior a 400 mg al día.

11. El método según la realización 10, en el que la cantidad de topiramato es de desde aproximadamente 50 hasta 400 mg al día.

12. Un método para provocar pérdida de peso en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de fentermina y topiramato de tal manera que se produce pérdida de peso en el sujeto.

13. El método según la realización 12, en el que la cantidad de fentermina es de 15 mg al día y la cantidad de topiramato es inferior a 400 mg al día.

14. Un método de tratamiento de síndrome X que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un agente simpaticomimético y un derivado de sulfamato anticonvulsivo de tal manera que al menos un síntoma de síndrome X se ve afectado.

15. Un método de tratamiento de al menos un efecto secundario asociado con la obesidad que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un agente simpaticomimético y un derivado de sulfamato anticonvulsivo de tal manera al menos un efecto secundario asociado con la obesidad se ve afectado.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un agente simpaticomimético y un derivado de sulfamato anticonvulsivo.

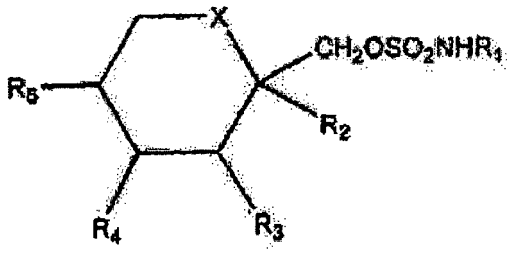
17. Un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un agente simpaticomimético y un derivado de sulfamato anticonvulsivo envasada en una pauta posológica diaria.

18. Uso de una combinación de un agente simpaticomimético y un derivado de sulfamato anticonvulsivo, para la fabricación de un medicamento para su uso en provocar pérdida de peso.

REIVINDICACIONES

1. Combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de sulfamato anticonvulsivo con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente simpaticomimético para su uso en un método de tratamiento de apnea del sueño asociada con la obesidad y/o el síndrome X, en la que

el derivado de sulfamato anticonvulsivo tiene una estructura de fórmula (I)



en la que X es CH_2 u O,

R_1 es hidrógeno o alquilo

R_2, R_3, R_4 y R_5 son independientemente H o alquilo C_1-C_3, y además en la que cuando X es O, entonces R_2 y R_3, y/o R_4 y R_5, pueden tomarse juntos para formar una unión metilen-dioxilo de fórmula -O-CR_6R_7-O- en la que R_6 y R_7 son independientemente H o alquilo C_1-C_3, o pueden tomarse juntos para formar un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo, y

el agente simpaticomimético se selecciona de feniletilamina, epinefrina, norepinefrina, epinina, dopamina, dobutamina, nordefrina, etilnorepinefrina, isoproterenol, protoquilol, isoetarina, metaproterenol, terbutalina, metaraminol, fenilefrina, tiramina, hidroxianfetamina, metoxifenamina, metoxamina, albuterol, anfetamina, metanfetamina, benzfetamina, efedrina, fenilpropanolamina, mefentermina, fentermina, clorfentermina, fenfluramina, propilhexedrina, fenmetrazina y fendimetrazina.

2. Combinación para su uso según la reivindicación 1, en la que el agente simpaticomimético es fentermina.

3. Combinación para su uso según la reivindicación 1, en la que el derivado de sulfamato anticonvulsivo es topiramato.

4. Combinación para su uso según la reivindicación 1, en la que el derivado de sulfamato anticonvulsivo y el agente simpaticomimético se administran simultáneamente,

opcionalmente en la que el derivado de sulfamato anticonvulsivo y el agente simpaticomimético se administran en una única formulación farmacéutica,

de manera adicionalmente opcional en la que la formulación farmacéutica comprende un forma de dosificación de liberación controlada,

preferiblemente en la que la forma de dosificación de liberación controlada proporciona la liberación inmediata del agente simpaticomimético y la liberación retardada del derivado de sulfamato anticonvulsivo,

y más preferiblemente en la que la forma de dosificación de liberación controlada proporciona además la liberación sostenida del derivado de sulfamato anticonvulsivo.

5. Combinación para su uso según la reivindicación 1, en la que el derivado de sulfamato anticonvulsivo es topiramato y el agente simpaticomimético es fentermina.

6. Combinación para su uso según la reivindicación 5, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de fentermina está en el intervalo de 5 mg a 60 mg al día.

7. Combinación para su uso según la reivindicación 6, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de fentermina es de 5 mg a 20 mg al día y preferiblemente es de 15 mg al día.

8. Combinación para su uso según la reivindicación 5, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de topiramato es de desde 50 mg hasta 400 mg al día.