

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 579**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2004** **E 10185782 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017** **EP 2316456**

54 Título: **Composiciones para afectar la pérdida de peso que comprende un antagonista opioide y bupropión**

30 Prioridad:

**29.04.2003 US 466838 P**

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

**27.10.2017**

73 Titular/es:

**OREXIGEN THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
3344 North Torrey Pines Court, Suite 200  
La Jolla, CA 92037, US**

72 Inventor/es:

**WEBER, ECKARD y  
COWLEY, MICHAEL ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 639 579 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).

**Composiciones para afectar la pérdida de peso que comprende un antagonista opioide y bupropión****Descripción**

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 **[0001]** La presente invención está en el campo de las composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de la obesidad y para afectar la pérdida de peso en los individuos.

Descripción de la técnica relacionada

15 **[0002]** EP0005636 se refiere a la naltrexona para inducir la anorexia. El documento WO 99/38504 se refiere a métodos de tratamiento y a composiciones farmacéuticas que emplean el compuesto (-) bupropión. El documento WO2002/024214 se refiere al uso de activadores de GLP para el tratamiento, la prevención, el diagnóstico y el pronóstico de trastornos relacionados con el hueso y la nutrición.

20 **[0003]** La obesidad es un trastorno caracterizado por la acumulación de exceso de grasa en el cuerpo. La obesidad ha sido reconocida como una de las principales causas de la enfermedad y está emergiendo como un problema global. El aumento de los casos de complicaciones como la hipertensión, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, la arteriosclerosis, la dislipidemia, ciertas formas de cáncer, apnea del sueño y osteoartritis se han relacionado con el aumento de casos de obesidad en la población general.

25 **[0004]** La obesidad se ha definido en términos de índice de masa corporal (IMC). El IMC se calcula como el peso (kg)/[altura (m)]<sup>2</sup>. De acuerdo con las directrices de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Organización Mundial de la Salud. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud 1995. WHO Technical Report Series), para los adultos mayores de 20 años, el IMC cae en una de estas categorías: por debajo de 18,5 se considera bajo peso, 18,5 - 24,9 se considera normal, 25,0 - 29,9 se considera sobrepeso y 30,0 y superior se considera obeso.

35 **[0005]** Antes de 1994, la obesidad se considera generalmente un problema psicológico. El descubrimiento de la hormona adipostática leptina en 1994 (Zhang et al., "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue", Nature 1994; 372: 425-432) dio a luz la realización de que, en ciertos casos, la obesidad puede tener una base bioquímica. Un corolario de esta realización fue la idea de que el tratamiento de la obesidad puede lograrse mediante enfoques químicos. Desde entonces, una serie de tales tratamientos químicos han entrado en el mercado. El más famoso de estos intentos fue la introducción de Fen-Phen, una combinación de fenfluramina y fentermina. Desafortunadamente, se descubrió que la fenfluramina causó complicaciones de la válvula cardíaca, lo que en algunos casos resultó en la muerte del usuario. La fenfluramina se ha retirado del mercado. Ha habido algún éxito limitado con otros enfoques de terapia de combinación, particularmente en el campo de los trastornos psicológicos de la alimentación. Uno de tales ejemplos es Devlin et al., Int. J. Eating Disord. 28: 325-332, 2000, en el que una combinación de fentermina y fluoxetina mostró cierta eficacia en el tratamiento de trastornos por atracón. Por supuesto, este trastorno es un problema sólo para una pequeña parte de la población.

45 **[0006]** Además de esos individuos que satisfacen una definición estricta de obesidad médica, una porción significativa de la población adulta tiene sobrepeso. Estos individuos con sobrepeso también se beneficiarían de la disponibilidad de una composición eficaz de pérdida de peso. Por lo tanto, existe una necesidad no satisfecha en la técnica de proporcionar composiciones farmacéuticas que pueden afectar la pérdida de peso sin tener otros efectos secundarios adversos.

Resumen de la invención

55 **[0007]** La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. La invención comprende una composición para usarse en un método para afectar la pérdida de peso o tratar la obesidad que comprende un primer compuesto y un segundo compuesto, en el que el primer compuesto es un antagonista opioide y el segundo compuesto es bupropión.

60 **[0008]** La invención también comprende una composición como se define en las reivindicaciones para su uso en métodos de afectar la pérdida de peso, aumentando el gasto de energía, el aumento de la saciedad en un individuo, o suprimir el apetito de un individuo, que comprende identificar un individuo en necesidad del mismo y el tratamiento de ese individuo con una composición como se define en las reivindicaciones para antagonizar la actividad del receptor de opioides y potenciar la actividad -MSH.

65 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

**[0009]** Neuronas de núcleo arqueado son conocidas por ser sensibles a una amplia gama de hormonas y nutrientes, incluyendo leptina, insulina, esteroides gonadales y glucosa. Además de los potenciales mecanismos de transporte, las sustancias periféricas pueden acceder a estas neuronas a través de cuerpos celulares arqueados y proyecciones hacia la eminencia mediana, una región considerada un órgano circumventricular, que carece de una barrera hematoencefálica. Cone et al., "The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis", *Int'l Journal of Obesity* (2001) 25, Suppl. 5, S63-S67.

**[0010]** La administración de la leptina exógena activa una serie de neuronas diferentes en célula hipotalámica y grupos de células made cerebrales que llevan el receptor de leptina. Neuronas sensibles a leptina en el núcleo arqueado incluyen tanto los que contienen neuropéptido Y (NPY) como péptido relacionado con agouti (AgRP) en la parte medial del núcleo y las que contienen tanto proopiomelanocortina (POMC) como sus derivados, incluyendo hormona estimulante de melanocitos ( $\alpha$ -MSH), así como la cocaína y la transcripción relacionada con la amfetamina (CART). Saper et al., "The need to feed: Homeostatic and hedonic control of eating", *Neuron*, 36: 199-211 (2002).

**[0011]** Se cree que las neuronas POMC sensibles a leptina en el núcleo arqueado causan anorexia y reducción de peso por medio de la acción de  $\alpha$ -MSH en receptores de melanocortina 3 y/o 4 (MC3-R, MC4-R). El nivel de expresión de *MC3-R* más alta está en el sistema hipotálamo y límbico, mientras que *MC4-R* ARNm se expresa en prácticamente todas las regiones importantes del cerebro. Algunos de los efectos metabólicos resultantes de la estimulación de MC4-R son disminución de la ingesta de alimentos y un aumento en el gasto energético mediante la estimulación de la hormona liberadora de tirotrópina y la activación del sistema nervioso simpático. La delección dirigida del gen de *MC4-R* produce obesidad, hiperfagia, hiperinsulinemia, y el gasto de energía reducido. La delección dirigida de los resultados de *MC3-R* en un aumento de la adiposidad debido a una disminución del gasto energético. Korner et al., "The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment", *J. Clin. Invest.* 111 (5): 565 - 570 (2003). Por lo tanto, el aumento de las concentraciones de  $\alpha$ -MSH en el sistema nervioso central (SNC) incrementan su acción sobre MC3-R y/o MC4-R y dan como resultado un apetito suprimido.

**[0012]** Neuronas POMC también liberan  $\beta$ -endorfina cuando liberan  $\alpha$ -MSH.  $\beta$ -endorfina es un agonista endógeno de los receptores  $\mu$ -opioides (MOP-R), que se encuentra en las neuronas POMC. La estimulación de MOP-R disminuye la liberación de  $\alpha$ -MSH. Este es un mecanismo de biorretroalimentación que en condiciones fisiológicas normales controla la concentración de  $\alpha$ -MSH en el SNC. Por lo tanto, el bloqueo de MOP-R por los antagonistas de opioides romperá el mecanismo de retroalimentación, lo que resulta en la secreción continua de  $\alpha$ -MSH y un aumento de su concentración en el SNC.

**[0013]** Una segunda población de neuronas en el núcleo arqueado inhibe tónicamente las neuronas POMC. Estas neuronas que inhiben POMC secretan NPY, el neurotransmisor ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), y AgRP. NPY y GABA inhiben neuronas POMC, a través de receptores NPY Y1 y receptores de GABA, respectivamente. Así, en el núcleo arqueado NPY y GABA inhiben la liberación de  $\alpha$ -MSH, y por lo tanto son estimuladores de la alimentación. Se sabe que la leptina inhibe la liberación de GABA a partir de los terminales NPY que sinapsan en neuronas POMC, mientras que la grelina, un péptido orexigénico, estimula los receptores de grelina sobre las neuronas NPY y aumentar la secreción de NPY y GABA en las células POMC, que a su vez inhibe la liberación de  $\alpha$ -MSH.

**[0014]** AgRP estimula la ingesta de alimentos en ratas a través del antagonismo de la interacción de  $\alpha$ -MSH a MC4-R. La expresión del gen *AgRP* es suprimida por la leptina.

**[0015]** La serotonina, también conocida como 5-hidroxitriptamina o 5-HT, activa las neuronas POMC para secretar  $\alpha$ -MSH. Sin embargo, la serotonina es extraída y retirada de la acción de transportadores específicos de modo que una única molécula de serotonina tenga efectos a corto plazo. Se sabe que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) previenen la absorción de serotonina y aumentan sus concentraciones en el SNC. Por lo tanto, los ISRS también incrementan la secreción de  $\alpha$ -MSH y sus concentraciones en el SNC.

**[0016]** La dopamina también incrementa la actividad de las neuronas POMC para secretar  $\alpha$ -MSH. Al igual que la serotonina, la dopamina también se extrae y se retira de la acción de modo que una sola molécula de dopamina tiene efecto a corto plazo. Inhibidores de la recaptación de la dopamina, que previenen o reducen la captación de dopamina, también pueden incrementar la secreción de  $\alpha$ -MSH y sus concentraciones en el SNC.

**[0017]** Por lo tanto, el aumento de la secreción de  $\alpha$ -MSH a través de diversos mecanismos, tales como iones de inhibición de la recaptación de serotonina, se encuentran entre las estrategias que los procedimientos y composiciones farmacéuticas de la presente invención persiguen con el fin de producir un efecto anorexígeno bioquímico.

**[0018]** La presente invención proporciona un enfoque de terapia de combinación de múltiples facetas del problema de la pérdida de peso. Se dirige no sólo a moléculas individuales, mensajeros, o receptores, sino que actúa en múltiples puntos en las vías de alimentación y saciedad. Aspectos de la presente invención están dirigidos a aumentar las concentraciones de  $\alpha$ -MSH en el SNC mediante la estimulación de la liberación de  $\alpha$ -MSH, la supresión de su metabolismo, reducción del antagonismo de su interacción en MC3/4-R, y supresión de cualquier

mecanismo de retroalimentación que ralentiza o detiene su liberación. Aspectos de la presente invención incluyen composiciones farmacéuticas cuyos componentes consiguen uno o más de estas funciones. Los presentes inventores han descubierto que una combinación de dos o más de los compuestos descritos en la presente invención da como resultado un efecto sinérgico que afecta a la pérdida de peso más rápidamente y sobre una base más permanente.

**[0019]** Así, en una primera realización, la presente invención está dirigida a una composición como se define en las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento de la obesidad o que afectan a la pérdida de peso que comprende un primer compuesto y un segundo compuesto, en el que el primer compuesto es un antagonista de opioides y el segundo compuesto provoca agonismo incrementado de un receptor de melanocortina 3 (MC3-R) o un receptor de melanocortina 4 (MC4-R) en comparación con condiciones fisiológicas normales.

**[0020]** En ciertas realizaciones, el segundo compuesto causa el incremento de la actividad de las neuronas POMC, que conduce a un mayor agonismo en MC3-R y/o MC4-R.

**[0021]** En ciertas realizaciones, el antagonista opioide antagoniza un receptor de  $\mu$ -opioides (MOP-R) en un mamífero. El mamífero puede seleccionarse del grupo que consiste en ratones, ratas, conejos, conejillos de indias, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, primates, tales como monos, chimpancés y simios y seres humanos.

**[0022]** En algunas realizaciones, el antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en alvimopan, norbinaltorfimina, nalmefeno, naloxona, naltrexona, metilnaltrexona y nalorfina, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

**[0023]** En otras realizaciones, el antagonista opioide es un agonista opioide parcial. Los compuestos de esta clase tienen cierta actividad agonista en los receptores opioides. Sin embargo, debido a que son agonistas débiles, funcionan como antagonistas de facto. Ejemplos de agonistas opioides parciales incluyen pentacozina, buprenorfina, nalorfina, propiram y lofexidina.

**[0024]** El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la invención con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como un calcio o una sal de magnesio, una sal de bases orgánicas tales como dicitclohexilamina, N-metilo-D-glucamina, tris(hidroximetilo) metilamina, y sales de los mismos con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

**[0025]** Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Pueden, por ejemplo, ser biodisponibles por administración oral mientras que los padres no lo son. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en las composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original, o puede demostrar una mayor palatabilidad o ser más fácil de formular. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la presente invención que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad pero que es metabólicamente hidrolizada al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco puede ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza para proporcionar el resto activo.

**[0026]** En ciertas realizaciones, el segundo compuesto en las composiciones farmacéuticas de la presente invención como se define en las reivindicaciones desencadena la liberación de hormona estimulante de -melanocitos ( -MSH). El segundo compuesto puede aumentar las concentraciones extracelulares de serotonina en el hipotálamo. En algunos aspectos descritos en este documento, el segundo compuesto se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la reabsorción selectiva de serotonina (ISRS), un agonista de serotonina 2C, y un agonista de la serotonina 1B. En otros aspectos descritos en la presente memoria, el segundo compuesto se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sibutramina, duloxetina y venlafaxina y sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

**[0027]** Los términos "receptor de serotonina 1B", "receptor de serotonina 2C", "receptor 5-HT1B," y "receptor 5-HT2C" se refieren a receptores que se encuentran más comúnmente en los roedores. Se entiende por los expertos en la técnica que otros mamíferos tienen receptores de serotonina en diversas neuronas que son análogas en función y forma a estos receptores. Los agonistas o antagonistas en estos receptores de serotonina no roedores, preferiblemente humanos, están dentro del alcance de la presente invención.

**[0028]** En ciertos aspectos descritos en este documento, el segundo compuesto suprime la expresión del gen *AgRP*

o la producción o liberación de proteína relacionada con agouti (AgRP). En algunos de estos aspectos, el segundo compuesto suprime la actividad de las neuronas que expresan AgRP.

5 [0029] En otros aspectos descritos en este documento, el segundo compuesto suprime la expresión del gen NPY o la producción o liberación de neuropéptido Y (NPY). En algunos de estos aspectos, el segundo compuesto suprime la actividad de las neuronas que expresan NPY. En otros aspectos, el segundo compuesto se selecciona del grupo que consiste en antagonistas de NPY, antagonistas de grelina y leptina. En ciertos otros aspectos, el segundo compuesto agoniza el receptor NPY Y2.

10 [0030] Otros aspectos descritos en este documento incluyen aquellos en los que se selecciona el segundo compuesto del grupo que consiste de un inhibidor de ácido butírico -amino (GABA), un antagonista del receptor de GABA, y un antagonista de los canales GABA. Por "inhibidor GABA" se quiere decir un compuesto que reduce la producción de GABA en las células, reduce la liberación de GABA de las células, o reduce la actividad de GABA en sus receptores, ya sea mediante la prevención de la unión de GABA a receptores GABA o minimizando el efecto de dicha unión. El inhibidor de GABA puede ser un agonista de 5-HT1b u otro agente que inhiba la actividad de las neuronas NPY/AgRP/GABA. Además, el inhibidor GABA puede suprimir la expresión del gen *AgRP*, o el inhibidor GABA puede suprimir la producción o la liberación de AgRP. Sin embargo, se entiende que un agonista de 5-HT1b puede inhibir la neurona NPY/AgRP/GABA (y por lo tanto activar neuronas POMC) sin actuar como un inhibidor de la vía GABA.

20 [0031] En otros aspectos descritos en este documento el inhibidor GABA aumenta la expresión del gen de *POMC*. En algunos de estos aspectos, el inhibidor de GABA aumenta la producción o liberación de pro-opiomelanocortina (POMC). En ciertos otros de estos aspectos, el inhibidor de GABA aumenta la actividad en neuronas que expresan POMC. En algunos aspectos, el inhibidor de GABA es topiramato.

25 [0032] El segundo compuesto como se define en las reivindicaciones es un inhibidor de la recaptación de dopamina. La fentermina es un ejemplo de un inhibidor de la recaptación de dopamina. En ciertas otras realizaciones, el segundo compuesto es un inhibidor de la recaptación de norepinefrina. Ejemplos de inhibidores de la recaptación de norepinefrina incluyen bupropión, tionisoxetina y reboxetina. El segundo compuesto puede ser un agonista de dopamina. Algunos agonistas de dopamina que están disponibles en el mercado incluyen cabergolina, amantadina, lisurida, pergolida, ropinirol, pramipexol y bromocriptina. El segundo compuesto puede ser un liberador de noradrenalina, o un inhibidor mixto de recaptación de dopamina/norepinefrina.

30 [0033] En otros aspectos descritos en este documento, el segundo compuesto es un agonista de 5-HT1B, tales como sumatriptán, almotriptán, naratriptán, frovatriptán, rizatriptán, zolmitriptán, y elitriptan.

35 [0034] En aspectos adicionales descritos en este documento, el segundo compuesto es un anticonvulsivo. El anticonvulsivo puede seleccionarse entre el grupo que consiste en zonisamida, topiramato, nembutal, lorazepam, clonazepam, clorazepato, tiagabina, gabapentina, fosfenitoína, fenitoína, carbamazepina, valproato, felbamato, levetiracetam, oxcarbazepina, lamotrigina, metuxuximida y etosuximida.

40 [0035] En ciertas realizaciones, el segundo compuesto en sí mismo puede ser una combinación de dos o más compuestos. Por ejemplo, el segundo compuesto puede ser una combinación de un inhibidor de la recaptación de dopamina y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, por ejemplo, bupropión y mazindol. Alternativamente, el segundo compuesto puede ser una combinación de un ISRS y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina.

45 [0036] En ciertas realizaciones, el segundo compuesto como se define en las reivindicaciones es un activador de las neuronas POMC. Ejemplos de activadores de POMC incluyen Ptx1 y la interleuquina 1 beta, (IL-1 ).

50 [0037] En otra realización, la presente invención se refiere a una composición como se define en las reivindicaciones para uso en un método de afectar a la pérdida de peso, que comprende identificar un individuo que lo necesita y tratar a dicho individuo para antagonizar la actividad del receptor opioide y para mejorar la actividad de -MSH.

55 [0038] En ciertas realizaciones, el individuo tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 25. En otras realizaciones, el individuo tiene un IMC superior a 30. En otras realizaciones, el individuo tiene un IMC mayor que 40. Sin embargo, En algunas realizaciones, el individuo puede tener un IMC inferior a 25. En estas realizaciones, puede ser beneficioso para fines de salud o cosméticos afectar a la pérdida de peso, reduciendo así el IMC aún más.

60 [0039] En algunas realizaciones, la actividad del receptor de opioides se antagoniza mediante la administración de un antagonista del receptor de opioides. El antagonista del receptor opioide puede ser un antagonista del receptor MOP. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de opioides se selecciona de alvimopán, norbinaltorfimina, nalmeveno, naloxona, naltrexona, metilnaltrexona y nalorfina, y sales aceptables o profármacos de los mismos farmacéuticamente.

65 [0040] En algunas de las realizaciones establecidas anteriormente, la actividad -MSH se potencia administrando un

compuesto, en el que el compuesto activa la liberación de  $\alpha$ -MSH o incrementa la actividad de las neuronas que expresan  $\alpha$ -MSH. En algunos aspectos descritos en la presente memoria, el compuesto es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un agonista específico del receptor 5-HT. Ejemplos de ISRS incluyen fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sibutramina, duloxetina, y venlafaxina, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

**[0041]** En otros aspectos descritos en este documento, el compuesto es un inhibidor de ácido butírico  $\gamma$ -amino (GABA). El inhibidor de GABA puede ser un agonista del receptor 5-HT<sub>1b</sub>. El inhibidor GABA puede suprimir la expresión del gen *AgRP*, o puede suprimir la producción o la liberación de AgRP. El inhibidor de GABA puede suprimir la expresión o liberación de NPY. En ciertos aspectos, el inhibidor de GABA suprime la actividad de las neuronas que expresan AgRP. Por ejemplo, el inhibidor de GABA puede ser topiramato, clorhidrato de ácido 1-(2-((difenílmetileno)amino)oxi)etilo)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridincarboxílico (NNC-711), o vigabatrina .

**[0042]** En ciertas realizaciones, la invención expuesta anteriormente se practica con la condición de que el individuo no sufre el síndrome de Prader-Willi o el trastorno de comer compulsivamente. Por lo tanto, algunas realizaciones de la invención deben distinguirse de la terapia de combinación que implica antidepresivos ISRS (por ejemplo, fluoxetina) utilizados para tratar trastornos alimentarios fisiológicos tales como trastorno por atracón o síndrome de Prader-Willi. En estas realizaciones, la población diana es la población de individuos que necesitan o desean perder peso, aparte de necesitar tratamiento para el síndrome de Prader-Willi o trastorno por atracón.

**[0043]** Los individuos que sufren de depresión pueden ganar peso como resultado de su depresión. Además, ciertos individuos deprimidos ganan peso como un efecto secundario de la terapia de la depresión. En ciertas realizaciones, la invención expuesta anteriormente se practica con la condición de que el individuo no sufre de depresión. En algunas realizaciones, el estado de sobrepeso del individuo no fue causado mediante tratamiento para la depresión.

**[0044]** En otras realizaciones, la invención expuesta anteriormente se practica con la condición de que si el receptor de opioides se antagoniza usando naltrexona, liberan a continuación  $\alpha$ -MSH no se estimula con fluoxetina. Sin embargo, la combinación de naltrexona con fluoxetina puede usarse para afectar a la pérdida de peso en personas que desean perder peso, o no se clasifican clínicamente como obesos. Estos individuos pueden incluir aquellos con IMC superior a 25, o aquellos individuos con IMC de menos de 25 que todavía desean perder peso adicional. Esta combinación particular también puede usarse para el tratamiento de la obesidad general. En ciertos aspectos, la persona que desea perder peso adicional no sufre de trastorno por atracón.

**[0045]** En algunas realizaciones, el uso de la composición reivindicada en el método anterior comprende administrar al individuo un primer compuesto y un segundo compuesto, en el que el primer compuesto es un antagonista de opioides y el segundo compuesto potencia la actividad de  $\alpha$ -MSH.

**[0046]** En algunas realizaciones, el primer compuesto y el segundo compuesto se administran más o menos simultáneamente. En otras realizaciones, el primer compuesto se administra antes del segundo compuesto. En otras realizaciones, el primer compuesto se administra después del segundo compuesto.

**[0047]** En ciertas realizaciones, el primer compuesto y el segundo compuesto se administran de forma individual. En otras realizaciones, el primer compuesto y el segundo compuesto están unidos covalentemente entre sí de tal manera que forman una única entidad química. La entidad química única se digiere y se metaboliza en dos entidades químicas fisiológicamente activas separadas, una de las cuales es el primer compuesto y la otra es el segundo compuesto.

**[0048]** Las composiciones pueden ser una combinación de los siguientes compuestos:

Un ISRS en combinación con un inhibidor de la recaptación de dopamina, un inhibidor de la recaptación de dopamina/norepinefrina, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, un antagonista opioide, un agonista opiáceo parcial, un inhibidor de GABA, un agente de pérdida de peso que actúa periféricamente tal como metformina o un péptido, tal como PYY, PYY<sub>3-36</sub>, o leptina;

Serotonina en combinación con un inhibidor de la recaptación de dopamina, un inhibidor de la recaptación de dopamina/norepinefrina, un antagonista opioide, un agonista opioide parcial o un inhibidor de GABA;

Un inhibidor de la recaptación de dopamina en combinación con un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, un liberador de norepinefrina, un agonista de norepinefrina, un antagonista opioide, un agonista opioide parcial, un inhibidor de GABA, un compuesto de adenosina, un antagonista de receptor colinérgico o un péptido tal como PYY, PYY<sub>3-36</sub>, o leptina;

Un inhibidor de la recaptación de dopamina/norepinefrina en combinación con un antagonista opioide, un agonista opioide parcial, un inhibidor de GABA, o un agente de pérdida de peso que actúa periféricamente tal como metformina;

Un agonista de la dopamina en combinación con un antagonista de opioides, un agonista opioide parcial, un inhibidor de la GABA, o un péptido, tal como PYY, PYY<sub>3-36</sub>, o leptina.

**[0049]** Los ejemplos de agonistas de norepinefrina incluyen fendimetrazina y benzfetamina. Ejemplos de

compuestos de adenosina incluyen todos los derivados de xantina, tales como adenosina, cafeína, teofilina, teobromina y aminofilina. Un ejemplo de un antagonista del receptor colinérgico es la nicotina.

5 [0050] En otra realización, la presente invención se refiere a una composición como se define en las reivindicaciones para uso en un método de aumentar la saciedad en un individuo que comprende identificar un individuo que lo necesita y tratar a dicho individuo para antagonizar la actividad del receptor de opioides y potenciar la actividad de -MSH.

10 [0051] En algunas realizaciones, el uso de la composición reivindicada en el método anterior comprende la administración al individuo de un primer compuesto y un segundo compuesto, en el que el primer compuesto es un antagonista de opioides y el segundo compuesto mejora la actividad de -MSH.

15 [0052] En algunas realizaciones, el primer compuesto y el segundo compuesto se administran casi simultáneamente. En otras realizaciones, el primer compuesto se administra antes del segundo compuesto. En aún otras realizaciones, el primer compuesto se administra después del segundo compuesto.

20 [0053] En aún otra realización, la presente invención se refiere a una composición como se define en las reivindicaciones para uso en un método para suprimir el apetito de un individuo que comprende la identificación de un individuo en necesidad del mismo y el tratamiento de ese individuo para antagonizar la actividad del receptor opioide y a mejorar la actividad de -MSH.

25 [0054] En algunas realizaciones, el uso de la composición reivindicada en el método anterior comprende la administración al individuo de un primer compuesto y un segundo compuesto, en el que el primer compuesto es un antagonista de opioides y el segundo compuesto mejora la actividad -MSH.

[0055] En algunas realizaciones, el primer compuesto y el segundo compuesto se administran casi simultáneamente. En otras realizaciones, el primer compuesto se administra antes del segundo compuesto. En aún otras realizaciones, el primer compuesto se administra después del segundo compuesto.

30 [0056] En otra realización, la presente invención se refiere a una composición como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para aumentar el gasto de energía en un individuo que comprende identificar un individuo que lo necesita y tratar a dicho individuo para antagonizar la actividad del receptor de opioides y potenciar la actividad de -MSH.

35 [0057] En algunas realizaciones, el uso de la composición reivindicada en el método anterior comprende la administración al individuo de un primer compuesto y un segundo compuesto, en el que el primer compuesto es un antagonista de opioides y el segundo compuesto mejora la actividad de -MSH.

40 [0058] En algunas realizaciones, el primer compuesto y el segundo compuesto se administran casi simultáneamente. En otras realizaciones, el primer compuesto se administra antes del segundo compuesto. En aún otras realizaciones, el primer compuesto se administra después del segundo compuesto.

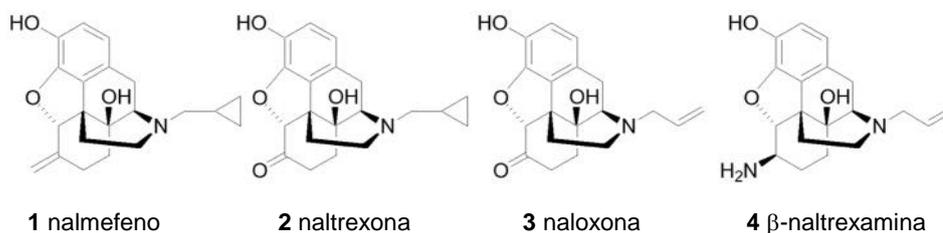
45 [0059] En ciertas realizaciones descritas en este documento, se da a un individuo una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones que comprende una combinación de dos o más compuestos para afectar a la pérdida de peso. En algunas de estas realizaciones, cada compuesto es una entidad química separada. Sin embargo, en otras realizaciones, los dos compuestos se unen entre sí mediante un enlace químico, tal como un enlace covalente, de manera que los dos compuestos diferentes formen partes separadas de la misma molécula. El enlace químico se selecciona de tal manera que después de la entrada en el cuerpo, el enlace se rompe, tal como por acción enzimática, hidrólisis ácida, hidrólisis básica o similar, y luego se forman los dos compuestos separados.

50 [0060] En otro aspecto, la presente descripción se refiere a rutas sintéticas para nuevas moléculas en las que un antagonista opioide está unido por un enlazador flexible a un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS).

55 [0061] Los datos de estudios de relación estructura-actividad (SAR) anteriores dentro de la familia de antagonistas  $\mu$ -opiáceos se pueden usar como una guía para determinar qué antagonistas se usan y la posición óptima o posiciones en las moléculas antagonistas para fijar la correa de sujeción de tal manera que la potencia y la selectividad del antagonista permanecerán elevadas. De manera similar, los datos SAR dentro de la familia de ISRS pueden usarse como una guía para determinar qué inhibidores se utilizan y la posición o posiciones óptimas sobre los inhibidores para unir la cadena de tal manera que la potencia y la selectividad permanezcan altas. El resto de cadena o ligador se elige de entre los de utilidad demostrada para enlazar moléculas bioactivas entre sí. Se describen aquí antagonistas opioides representativos, enlazadores y moléculas de ISRS que pueden unirse entre sí en diferentes combinaciones para formar moléculas terapéuticas heterobivalentes.

65 [0062] Se han revisado relaciones estructura-actividad de los agonistas opioides y antagonistas. Véase, por ejemplo, Zimmerman, D.M.; Leander, J.D.J. Med. Chem. 1990, 33, 895; Portoghese, PSJ Med. Chem. 1992, 35, 1927;

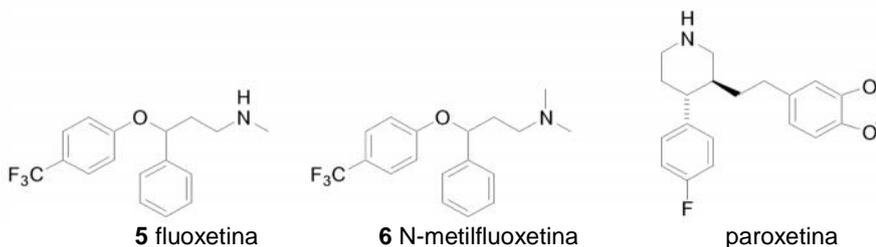
Carroll, F.I.J. Med. Chem. 2003, 46, 1. Los antagonistas de opioides, nalmeveno (**1**), naltrexona (**2**), naloxona (**3**) y naltrexamina (**4**) son estructuras de tebaína derivada que comparten una plantilla de tipo opioide común. Antagonistas opioides selectivos  $\mu$ -subtipo son de interés actual considerable como agentes para el tratamiento de la obesidad (Glass, M.J.; Billington, C.J.; Levine, AS Neuropeptides 1999, 33, 350) y trastornos del SNC (Reneric, JP; Bouvard, M.P. S.N.C. Drugs 1998, 10, 365).



**[0063]** Opiáceos sustituidos por *N*-Metilo y *N*-2-feniletilo tienden a mostrar actividad agonista de opioides, mientras que análogos sustituidos por *N*-alilo y *N*-ciclopropilmetilo tienden a mostrar actividad antagonista de opioides. Cualquier resto de enlazador *N*-adscrito será mayor que metilo. Con la condición de que el resto enlazador no imite 2-feniletilo, se espera que tales opioides enlazados se comporten como antagonistas opioides. Por lo tanto, el átomo de nitrógeno de nalmeveno y naltrexona (y naloxona) es un sitio adecuado para la unión de un resto enlazador. Menos información SAR está disponible con respecto a la sustitución en otros sitios de estos opioides, sin embargo, la unión de la unidad enlazadora a uno u otro de los átomos de carbono que llevan uno o más átomos de hidrógeno sigue siendo una opción.

**[0064]** Tanto nalmeveno como naltrexona son potentes antagonistas de  $\mu$ -opioides. La única diferencia estructural es que el nalmeveno tiene un grupo metileno en lugar del átomo de oxígeno en cetona naltrexona. Por lo tanto, se postula que los cambios significativos en la estructura en el lugar de oxígeno cetona en la naltrexona no afectan significativamente a la potencia antagonista. Por lo tanto, un enlazador puede estar unido al grupo metileno en nalmeveno sin reducción significativa en la potencia antagonista. derivados de carbonilo de la naloxona son bien conocidos e incluyen azina simétrica (= NN =), azina mixta (Schmidhammer, H.; Kaspar, F.; Marki, A.; Borsodi, A. Helv. Chim. Acta 1994, 77, 999), hidazona (Hahn, EF; Itzhak, Y.; Nishimura, S.; Johnson, N.; Pasternak, G.W.J. Pharm Exper. Therapeutics 1985, 235, 846-50), derivados de semicarbazona y tiosemicarbazona (Kolb, V.M.; Koman, A.; Neil, A. Pharmaceutical Res. 1985, 6, 266-71). Naloxazona, la hidazona de la naloxona, es un antagonista irreversible, selectiva y de acción larga de subclase  $\mu$ -1 de los receptores opioides (Pasternak, G.W.; Hahn, E.F.J. de Med Chem 1980, 23, 674-6.). Algunos de los derivados son potentes antagonistas de  $\mu$ -opioides, mientras que otros son potentes agonistas.

**[0065]** Naltrexamina (**4**) se ha relacionado por la unión de su grupo amino primario a una amplia variedad de otras moléculas que producen, por ejemplo, una etiqueta de afinidad por el receptor opioide fluorogénico (Le Bourdonnec, B.; El Kouhen, R.; Lunzer, M.M.; Law, P.Y.; Loh, H.H.; Portoghese, P.S.; J. Med. Chem.; 2000; 43; 2489-2492), una extensa serie de agonistas y antagonistas de opioides de no equilibrio (Sayre, L.M.; Larson, D.L.; Takemori, A.E.; Portoghese, P.S.J. Med Chem 1984, 27, 1325), y una serie de antagonistas de opioides bivalentes potentes (Erez, M.; Takemori, A.E.; Portoghese, P.S.J. Med Chem 1982, 25, 847-849). En consecuencia, el grupo amino primario de naltrexamina constituye un sitio adecuado para la unión de un resto enlazador.



**[0066]** Un SAR limitado para fluoxetina (**5**) ha sido publicado en el documento USP 4.214.081. *N*-Metilfluoxetina (**6**) muestra una potencia comparable y la selectividad a la de la fluoxetina hacia la inhibición de la recaptación de serotonina. Por lo tanto, la unión de un enlazador al átomo de nitrógeno de la fluoxetina puede resultar en la retención de la potencia y selectividad de la fluoxetina en sí. Sin embargo, la presente descripción no se limita a la serie de fluoxetina de ISRS. Se prevé que una diversidad de moléculas de ISRS tales como paroxetina (Dechant, KL; Clissold, SP Drugs, 1991, 41, 225-253) o uno o el otro de los ISRS bivalentes descritos por Kozikowski et al. (Tamiz, A.P.; Zhang, J.; Zhang, M.; Wang, CZ; Johnson, K.M.; Kozikowski, A.P.J. Am Chem Soc 2000, 122, 5393-5394; Tamiz, AP; Bandyopadhyay, B.C.; Zhang, J.; Flippen-Anderson, J.L.; Zhang, M.; Wang, C.Z.; Johnson, K.M.; Tella, S.; Kozikowski, APJ Med Chem 2001, 44, 1615-1622) también se pueden utilizar para construir moléculas terapéuticas heterobivalente de esta invención.

**[0067]** Los ejemplos de enlazadores descritos en la literatura científica incluyen enlazadores de metileno (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (Hussey, S.L.; Muddana, S.S.; Peterson, Br; J. Am Chem Soc 2003; 125; 3692-3693; Tamiz, A.P.; Bandyopadhyay, B.C.; Zhang, J.; Flippen-Anderson, J.L.; Zhang, M.; Wang, C. Z; Johnson, K.M.; Tellar, S.; Kozikowski, A.P.J. Med Chem 2001, 44, 1615-1622), unidades de oligo etilenoxi O(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> utilizadas para enlazar naltrexamina a otros opioides, oligómeros de glicina de la fórmula -NH-(COCH<sub>2</sub>NH)<sub>n</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-(NHCH<sub>2</sub>CO)<sub>n</sub>NH- utiliza para enlazar antagonistas opioides y agonistas (a) Portoghese, P.S.; Ronsisvalle, G.; Larson, D.L.; Yim, C.B.; Sayre, L.M.; Takemori, A.E. Life Sci 1982, 31, 1283-1286. (b) Portoghese, P.S.; Larson, D.L.; Sayre, L.M.; Yim, C.B.; Ronsisvalle, G.; Tam, S.W.; Takemori, A.E.J. Med Chem 1986, 29, 1855-1861), diaminas hidrófilas utilizadas para enlazar péptidos opioides (Stepinski, J.; Zaj czkowski, I.; Kazem-Bek, D.; Temeriusz, A.; Lipkowski, A.W.; Tam, S.W. Internat J. of Peptide & Protein Res 1991, 38, 588-92), espaciadores rígidos de doble cadena de ADN (Paar, J.M.; Harris, N.T.; Holowka, D.; Baird, B.J. Immunol. 2002, 169, 856-864) y el poli enlazador biodegradable (ácido L-láctico) (Klok, H.-A.; Hwang, J.J.; Iyer, S.N.; Stupp, S.I. Macromolecules 2002, 35, 746-759). La fijación de la correa de sujeción para el antagonista puede resultar en que el antagonista logre una orientación de unión favorable. El enlazador en sí puede o puede no ser biodegradable. El enlazador puede tomar la forma de un profármaco y ser ajustable para cinética de liberación óptima de los fármacos unidos. El enlazador puede ser conformacionalmente flexible en toda su longitud o bien un segmento de la correa de sujeción puede estar diseñada para ser restringida conformacionalmente (Portoghese, P.S.; Ronsisvalle, G.; Larson, D.L.; Takemori, A.E.J. Med Chem 1986, 29, 1650-1653).

**[0068]** En el Esquema 1 a continuación, naltrexona ( **2** ) se utiliza en la reacción de unión. Como consecuencia de la reacción de Wittig, un doble enlace sustituye al grupo carbonilo de la naltrexona. El resultado neto es la fluoxetina vinculada con un enlazador de metileno flexible a una molécula de nalmefeno por medio del doble enlace nalmefeno.

Esquema 1



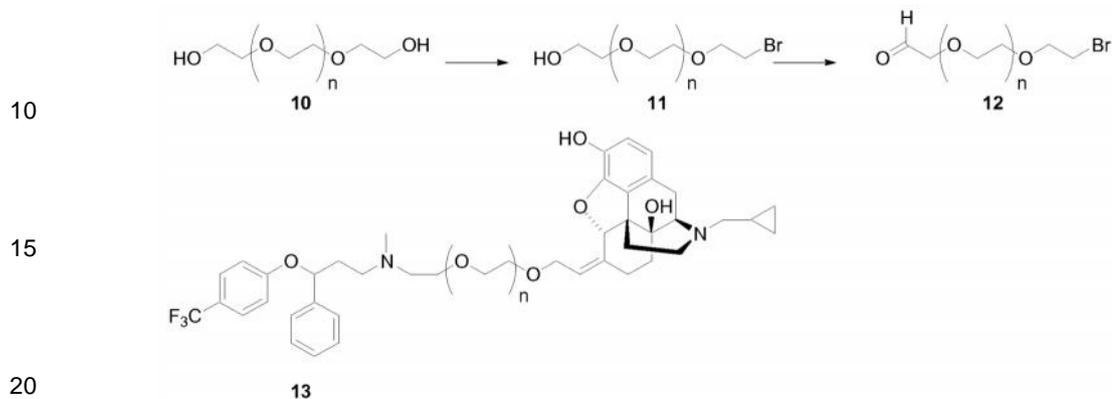
**[0069]** La aminación reductora de la fluoxetina con un -bromoaldehído tales como 11-bromoundecanal **6** (n = 9) da bromoamina **7** (n = 9), mejor almacenado como la sal de hidrobromuro para evitar una reacción secundaria no deseada de macrociclización lenta a modo de ataque del grupo amino libre en el carbono que lleva el átomo de bromo. La reacción de **7** con trifetilfosfina da la sal de fosfonio intermedia, que tras reacción con butillitio genera el iluro correspondiente **8** (n = 9). Una reacción de Wittig entre **8** y el grupo cetona de la naltrexona ( **2** ) da la molécula unida **9** que contiene una unidad de fluoxetina acoplada a lo que ahora es una unidad de nalmefeno. La mezcla esperada de isómeros *cis*, *trans* sobre el doble enlace recién introducido es separable mediante técnicas cromatográficas estándar. Si se utiliza la fluoxetina racémica, a continuación, una mezcla de dos diastereómeros ópticamente activos de **9** será producida debido al hecho de que un solo enantiómero **2** se usó de la naltrexona. Los químicos expertos en la técnica reconocerán que el enlazador (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub> puede ser variado en longitud y/o contener sustituyentes comenzando con un bromoaldehído diferente. Por lo tanto, las propiedades farmacológicas se pueden optimizar. La molécula **9** es estable bajo condiciones fisiológicas. La actividad antagonista de opioide será debida a la unidad de nalmefeno unido covalentemente y no debido a nalmefeno libre liberado como resultado de algún tipo de reacción de escisión. Del mismo modo, la actividad ISRS será debida a la unidad de fluoxetina unida covalentemente y no debida a la fluoxetina libre liberada como resultado de algún tipo de reacción de escisión.

**[0070]** Una secuencia de reacción análoga pueden usarse en la que el bromoaldehído se deriva de un copolímero de etileno glicol oligo como se muestra en el Esquema 2 a continuación. Por ejemplo, tetraetilenglicol ( **10** n = 2 ) se convierte en el bromuro **11** (n = 2), que se oxida en condiciones Swern para aldehído **12** (n = 2). La sustitución de aldehído **12** para aldehído **6** en el Esquema 1 dará una serie de moléculas irreversiblemente vinculadas en la que el ligador es más hidrófilo que la de moléculas **9**. La generación del iluro en la serie de glicol de etileno oligo y la posterior reacción de Wittig se lleva a cabo a temperatura reducida para evitar -eliminación del grupo alcoxi. Si se utiliza la fluoxetina racémica, a continuación, una mezcla de dos diastereómeros ópticamente activos de **13** será producida debido al hecho de que un solo enantiómero **2** se usó de la naltrexona. Los químicos expertos en la

técnica reconocerán ésimo en el enlazador  $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$  se puede variar de longitud comenzando con un bromoaldehído diferente **12**. Por lo tanto, las propiedades farmacológicas se pueden optimizar. Molécula **13** es estable en condiciones fisiológicas.

5

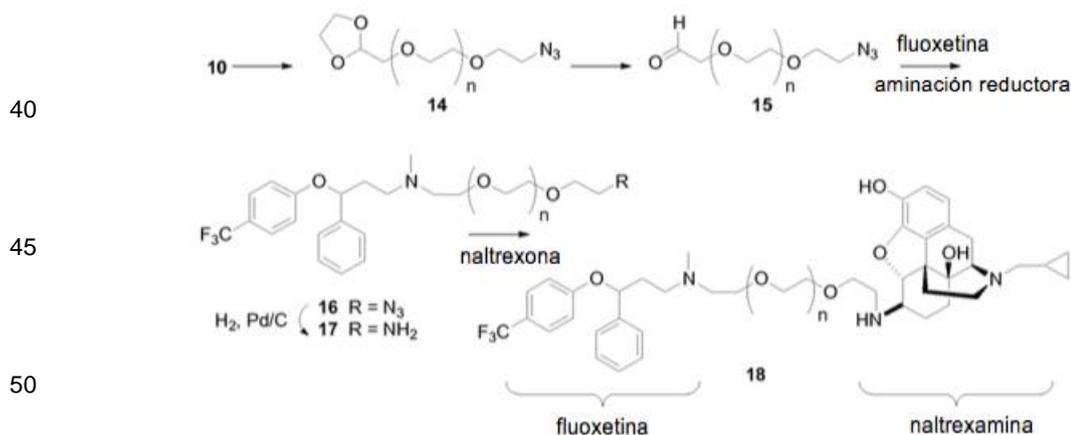
Esquema 2



[0071] En el Esquema 3, otro método de enlace a partir de tetraetilenglicol se ilustra como un ejemplo de una variedad de glicoles oligo de etileno que pueden utilizarse. La adaptación de la química de Sashiwa et al. (Sashiwa, H.; Shigemasa, Y.; Roy, R. *Macromolecules* 2000, 33, 6913), tetraetilenglicol se pueden convertir en acetal **14** ( $n = 2$ ) y posteriormente en el aldehído **15**. La aminación reductora de la fluoxetina con aldehído **15** da el derivado de fluoxetina **16**. La reducción de la azida **16** a la amina **17** y aminación reductiva entonces con naltrexona da molécula **18** en la que una unidad de fluoxetina está vinculada de manera irreversible por una unidad de oligo etileno flexible para  $\beta$ -naltrexamina (después de la separación de los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$ ). Si se utiliza la fluoxetina racémica, a continuación, una mezcla de dos diastereómeros ópticamente activos de **18** será producida debido al hecho de que un solo enantiómero **2** se usó de la naltrexona. Los químicos expertos en la técnica reconocerán que el enlazador  $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$  se pueden variar en longitud comenzando con un etileno glicol diferente oligo **10**. Por lo tanto, las propiedades farmacológicas se pueden optimizar. La molécula **18** debe ser estable en condiciones fisiológicas.

35

Esquema 3



[0072] El Esquema 4 ilustra una ruta sintética a la fluoxetina vinculada a nalmeveno por medio del grupo *N*-ciclopropilo de nalmeveno. La noroximorfona protegida por *t*-butildimetilsililo fácilmente disponible (**19**) se sintetiza de la morfina (Ninan, A.; Sainsbury, M. *Tetrahedron* 1992, 48, 6709-16), y después se somete a una reacción de aminación reductora con ciclopropanocarboxaldehído comercialmente disponible **20** (Aldrich, en gran parte *trans*), dando éster **21**. Metileneación Wittig da éster **22**, que se hidroliza para dar ácido **23**. La activación de ácido **23** con una carbodiimida apropiada y luego *N*-acilación de la fluoxetina derivada **17** (Esquema 3) da **25**, cuya desprotección con  $\text{Bu}_4\text{NF}$  da la nueva molécula de **26**. Los químicos expertos en la técnica reconocerán que el enlazador  $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$  se pueden variar en longitud comenzando con una diferente azida de aldehído **15** en la síntesis de **17**. Por lo tanto, las propiedades farmacológicas se pueden optimizar. La molécula **26** debe ser estable en condiciones fisiológicas.

[0073] Alternativamente, el éster **22** se puede reducir a aldehído **24** usando DIBAL a  $-78^\circ\text{C}$ . La aminación reductora del aldehído **24** con la amina **17** da molécula **27** después de la eliminación del grupo protector TBDMS. Los químicos

65

expertos en la técnica reconocerán que el enlazador  $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$  se pueden variar en longitud comenzando con una diferente azida aldehído **15** en la síntesis de **17**. Por lo tanto, las propiedades farmacológicas se pueden optimizar. Molécula **27** debe ser estable en condiciones fisiológicas.

5

Esquema 4

10

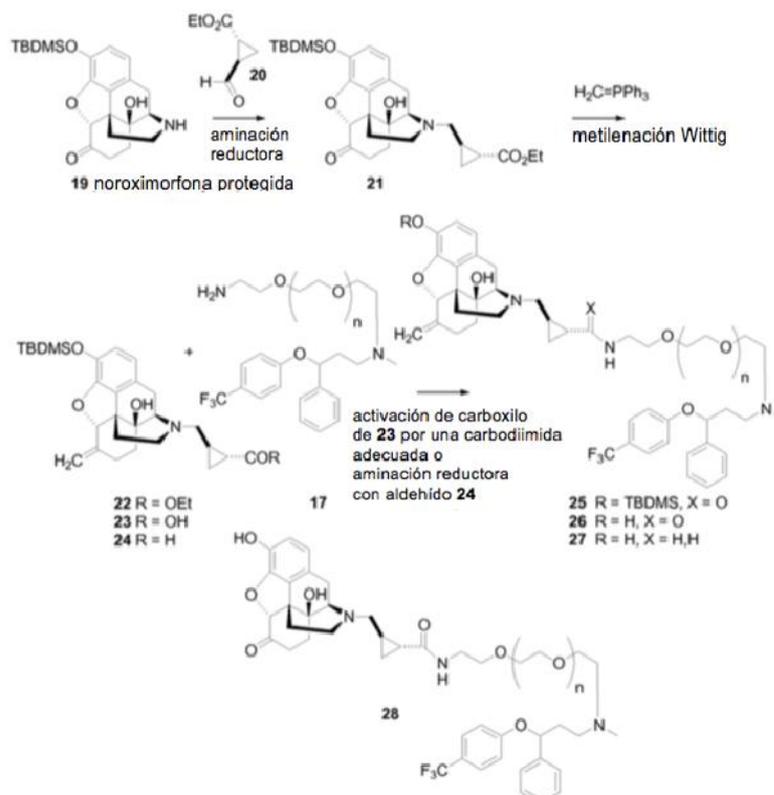
15

20

25

30

35



40

**[0074]** Si el paso de metileneación Wittig se omite en la secuencia anterior, a continuación, un análogo de **26**, es decir, cetona **28**, se forma en el que el grupo metileno de **26** se sustituye por un grupo carbonilo. El resultado es una unidad de naltrexona vinculada a una unidad de fluoxetina a través de un enlazador hidrófilo flexible  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$  en forma de compuesto **28**. Los químicos expertos en la técnica reconocerán que el enlazador  $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$  se pueden variar en longitud comenzando con una azida aldehído **15** diferente en la síntesis de **17**. Por lo tanto, las propiedades farmacológicas se pueden optimizar. Molécula **28** es estable en condiciones fisiológicas.

45

50

**[0075]** El Esquema 5 ilustra cómo la fluoxetina puede estar vinculada a -naltrexamina usando una combinación de enlazadores, a saber, los enlazadores flexibles a base de glicina **29** explotada por Portoghese et al. y los enlazadores de glicol oligo de etileno usados en los esquemas anteriores. Así la activación de carboxilo de **29** con una carbodiimida adecuada seguido por monocondensación con -naltrexamina da amida **30**. Reactivación de **30** seguido de condensación con la amina **17** (Esquema 3) da molécula **31**. Portoghese informa que amidas simétricas se derivan de enlazador **29** y -naltrexamina son antagonistas receptores  $\mu$ -opioides eficaces. Los químicos expertos en la técnica reconocerán que el enlazador  $-\text{NH}-(\text{COCH}_2\text{NH})_{n-1}\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(\text{NHCH}_2\text{CO})_n\text{NH}-$  puede ser variado en longitud comenzando con una unidad de enlace a base de glicina **29** diferente en la síntesis de **30**. Por lo tanto, las propiedades farmacológicas se pueden optimizar. Molécula **31** es estable en condiciones fisiológicas.

55

60

65

5

Esquema 5

10

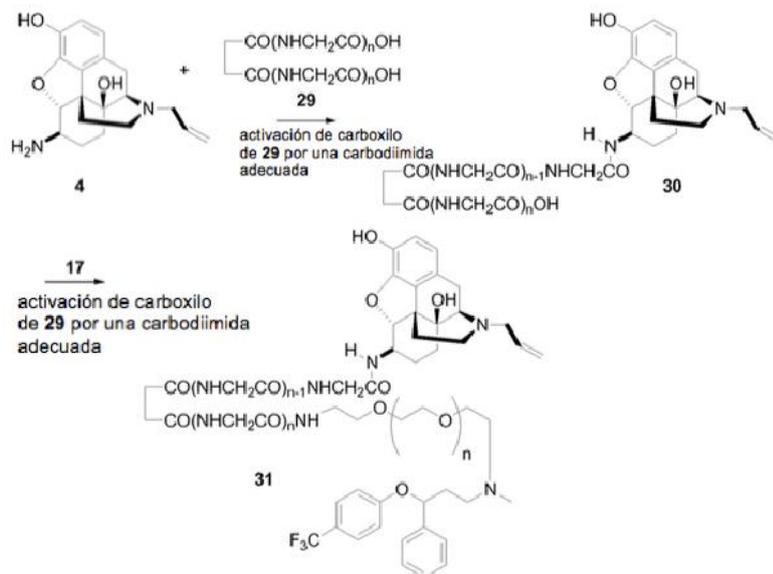
15

20

25

30

35



[0076] La reacción del bromuro de 7 (Esquema 1) con Mg en THF seco dará reactivo de Grignard **32**, la reacción de las cuales con el grupo carbonilo de naltrexona da aducto **33** después de la separación de los dos diastereoisómeros producidos en el centro quiral recién creado. Aducto **33** contiene un segmento fluoxetina vinculado a una unidad de *N*-ciclopropilmetilo-normorfina por medio de un enlazador de metileno flexible. Los químicos expertos en la técnica reconocerán que el enlazador (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub> puede ser variado en longitud comenzando con un bromoaldehído diferente para la síntesis de bromuro 7. Por lo tanto, las propiedades farmacológicas se pueden optimizar. La molécula **33** es estable en condiciones fisiológicas.

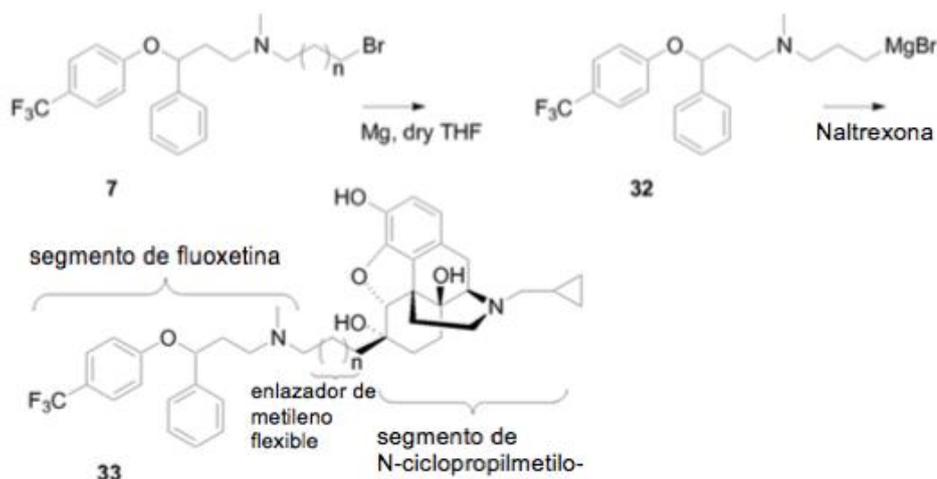
Esquema 6

40

45

50

55



60

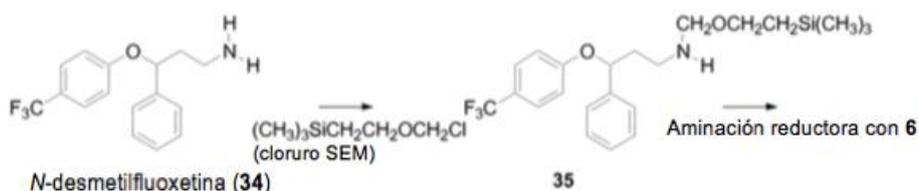
65

[0077] A lo largo de los esquemas anteriores, uno debe ser capaz de emplear *N*-desmetilfluoxetina (**34**), o cualquier otro derivado de la fluoxetina, en lugar de la fluoxetina. La unidad de fluoxetina ligada resultante es idéntica a la de la fluoxetina en sí, excepto que el grupo metilo de la fluoxetina se sustituye por una cadena más larga que es parte del enlazador. Cuando sea necesario debido a la utilización de reactivos fuertemente básicos o cuando se requiere quimioselectividad hacia un grupo amino primario en la molécula en otra parte, se puede proteger el grupo amino secundario de fluoxetina intermedia mediante el uso del grupo *N*-[2-(trimetilsililo)etoxi]metilo (SEM) (Zeng, Z.; Zimmerman, S.C. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 5123) como se ilustra en el Esquema 7.

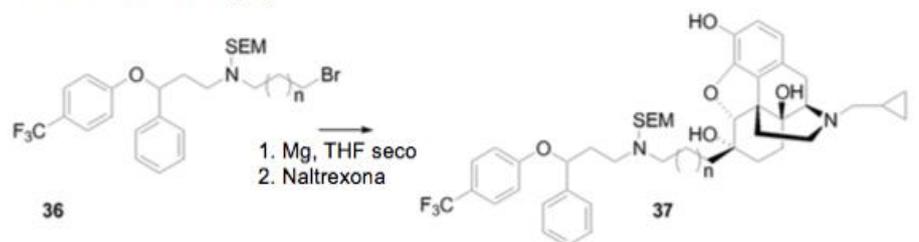
5

Esquema 7

10



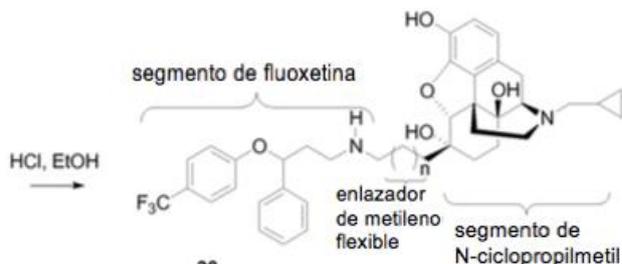
15



20

25

30



35

40

**[0078]** En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones que comprenden una combinación de un antagonista opioide y un compuesto que causa un agonismo incrementado de un receptor de melanocortina 3 (MC3-R) o un receptor de melanocortina 4 (MC4-R) en comparación con las condiciones fisiológicas normales, como se ha descrito anteriormente, o que comprende una molécula unida, como se describe en el presente documento, y un vehículo fisiológicamente aceptable, diluyente, o excipiente, o una combinación de los mismos.

45

**[0079]** El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto de la invención con otros componentes químicos, tales como diluyentes o portadores. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen múltiples técnicas de administrar un compuesto en la técnica incluyendo, pero no limitado a administración oral, por inyección, por aerosol, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden obtener por reacción de compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

50

55

**[0080]** El término "vehículo" define un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo dimetilsulfóxido (DMSO) es un portador comúnmente utilizado, ya que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un organismo.

60

**[0081]** El término "diluyente" define compuestos químicos diluidos en agua que disolverá el compuesto de interés así como estabilizar la forma biológicamente activa del compuesto. Las sales disueltas en soluciones tamponadas se usan como diluyentes en la técnica. Una solución tamponada de uso común es solución salina tamponada con fosfato porque imita las condiciones salinas de la sangre humana. Dado que las sales de tampón pueden controlar el pH de una solución a bajas concentraciones, un diluyente tamponado rara vez modifica la actividad biológica de un compuesto.

65

**[0082]** El término "fisiológicamente aceptable" define un portador o diluyente que no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto.

**[0083]** Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar a un paciente

humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en terapia de combinación, o portadores o excipientes adecuados. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud pueden encontrarse en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición, 1990.

5 [0084] Las vías adecuadas de administración pueden, por ejemplo, incluir la administración oral, rectal, transmucosal, o intestinal; administración parenteral, incluyendo administración intramuscular, subcutánea, intravenosa, inyecciones intramedulares, así como intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal, o intraoculares.

10 [0085] Alternativamente, se puede administrar el compuesto de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en el área renal o cardíaca, a menudo en una formulación de depósito o de liberación sostenida. Además, se puede administrar el fármaco en un sistema de suministro de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas se dirigen a y se absorberán selectivamente por el órgano.

15 [0086] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse de una manera conocida por sí misma, *por ejemplo*, por medio de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos.

20 [0087] Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas bien conocidas, portadores y excipientes pueden usarse como adecuados y como se entiende en la técnica; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, anteriormente.

25 [0088] Para la inyección, los agentes de la invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. Para administración transmucosal, penetrantes apropiados para la barrera a permearse se utilizan en la formulación. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

30 [0089] Para la administración oral, los compuestos pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención se formen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse mezclando uno o más excipientes sólidos con la combinación farmacéutica de la invención, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la pirrolidona de polivinilo reticulado, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

40 [0090] Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, las soluciones de azúcar concentradas pueden usarse, que pueden contener opcionalmente goma árabe, talco, polivinilpirrolidona, gel carboxipol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Colorantes o pigmentos pueden añadirse a los comprimidos o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

45 [0091] Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de ajuste suave hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración.

50 [0092] Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

55 [0093] Para la administración por inhalación, los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, *por ejemplo*, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol

presurizado la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

5 **[0094]** Los compuestos pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, Por inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, *por ejemplo*, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

10 **[0095]** Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

15 **[0096]** Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, *por ejemplo*, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

20 **[0097]** Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

25 **[0098]** Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo administración subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales adecuados poliméricos o hidrófobos (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

30 **[0099]** Un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrófobos de la invención es un sistema codisolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. Un sistema de co-disolvente común usado es el sistema de codisolventes VPD, que es una solución de 3% p/v de alcohol bencílico, 8% p/v del tensioactivo no polar Polysorbate 80<sup>TM</sup>, y 65% p/v de polietilenglicol 300, compuesto a volumen en etanol absoluto. Naturalmente, las proporciones de un sistema co-solvente pueden variarse considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes de co-disolvente se puede variar: por ejemplo, otros tensioactivos no polares de baja toxicidad pueden usarse en lugar de POLYSORBATE 80<sup>TM</sup>; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variarse; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, pirrolidona de polivinilo; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

35 **[0100]** Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de vehículos de suministro o portadores bien conocidos para fármacos hidrófobos. Ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido también pueden emplearse, aunque normalmente a costa de una mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos pueden administrarse usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Varios materiales de liberación sostenida han sido establecidos y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden emplearse estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

40 **[0101]** Muchos de los compuestos usados en las combinaciones farmacéuticas de la invención pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles pueden formarse con muchos ácidos, incluyendo pero no limitados a ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, *etc.* Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros protónicos que son ácido libre o formas de base correspondientes.

45 **[0102]** Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir su propósito previsto. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. Determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la

técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en este documento.

**[0103]** La formulación exacta, la vía de administración y dosificación para las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden elegirse por el médico individual en vista de la condición del paciente. (Véase por ejemplo, Fingl et al. 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Cap. 1 p. 1). Típicamente, el intervalo de dosis de la composición administrada al paciente puede ser de aproximadamente 0,5 a 1000 mg/kg de peso corporal del paciente. La dosificación puede ser una sola o una serie de dos o más en el curso de uno o más días, como es necesario por el paciente. Tenga en cuenta que para casi todos los compuestos específicos mencionados en la presente descripción, se han establecido dosificaciones humanas para el tratamiento de al menos alguna condición. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, la presente invención usará esas mismas dosificaciones, o dosificaciones que se encuentran entre aproximadamente 0,1% y 500%, más preferiblemente entre aproximadamente 25% y 250% de la dosificación humana establecida. Donde no se establece una dosificación humana, como será el caso para compuestos farmacéuticos recién descubiertos, una dosificación humana adecuada se puede inferir de valores de ED<sub>50</sub> o ID<sub>50</sub>, u otros valores apropiados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, con arreglo a los estudios de toxicidad y los estudios de eficacia en animales.

**[0104]** Aunque la dosificación exacta se determinará sobre una base fármaco por fármaco, en la mayoría de los casos, algunas generalizaciones en cuanto a la dosificación se pueden preparar. El régimen de dosificación diaria para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0,1 mg y 500 mg de cada ingrediente, preferentemente entre 1 mg y 250 mg, por ejemplo 5 a 200 mg o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de cada ingrediente entre 0,01 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 60 mg, por ejemplo 1 a 40 mg de cada ingrediente de las composiciones farmacéuticas de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo calculada como la base libre, siendo la composición administrada 1 a 4 veces por día. Alternativamente, las composiciones de la invención se pueden administrar por infusión intravenosa continua, preferiblemente a una dosis de cada ingrediente de hasta 400 mg por día. Por lo tanto, la dosificación diaria total mediante administración oral de cada ingrediente estará típicamente en el rango de 1 a 2000 mg y la dosificación diaria total mediante administración parenteral estará típicamente en el intervalo de 0,1 a 400 mg. Adecuadamente, los compuestos se administrarán durante un periodo de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más, o durante meses o años.

**[0105]** La cantidad de dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo que son suficientes para mantener los efectos moduladores, o concentración eficaz mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero puede estimarse a partir de datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para lograr la MEC dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, los ensayos de HPLC o bioensayos pueden utilizarse para determinar las concentraciones plasmáticas.

**[0106]** Los intervalos de dosificación también se pueden determinar utilizando el valor MEC. Las composiciones se deben administrar usando un régimen que mantenga niveles en plasma por encima de la MEC durante el 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90% y más preferiblemente entre 50-90%.

**[0107]** En los casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

**[0108]** La cantidad de composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto que está siendo tratado, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, la manera de administración y del juicio del médico que receta.

**[0109]** Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El envase puede comprender, por ejemplo lámina de metal o plástico, tal como un envase blister. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado por instrucciones para la administración. El envase o dispensador también pueden estar acompañados con un aviso asociado con el envase en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso, o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para humanos o la administración veterinaria. Tal notificación, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para los medicamentos recetados, o el prospecto del producto aprobado. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado, y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

**[0110]** Se entenderá por los expertos en la técnica que numerosas y diversas modificaciones pueden hacerse sin apartarse del espíritu de la presente invención. Por lo tanto, debe entenderse claramente que las formas de la presente invención son sólo ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

#### Algunas realizaciones de la invención

**[0111]** Algunas de las realizaciones de la presente invención son las siguientes:

- 5 En la primera realización, la invención se refiere a una composición tal como se define en las reivindicaciones para su uso en un método de afectar a la pérdida de peso o tratamiento de la obesidad que comprende un primer compuesto y un segundo compuesto, en el que dicho primer compuesto es un antagonista opioide y dicho segundo compuesto causa el aumento de agonismo de un receptor de melanocortina 3 (MC3-R) o un receptor de melanocortina 4 (MC4-R) en comparación con las condiciones fisiológicas normales.
- 10 **[0112]** En la segunda realización, la invención se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho antagonista opioide antagoniza un receptor de opioides en un mamífero.
- [0113]** En la tercera realización, la invención se refiere a la composición de la segunda forma de realización, en la que los receptores opioides se seleccionan de dicho receptor  $\mu$ -opioide (MOP-R), un receptor  $\kappa$ -opioide, y un receptor  $\delta$ -opioide.
- 15 **[0114]** En la cuarta realización, la invención se refiere a la composición de la segunda forma de realización, en la que dicho antagonista opioide antagoniza un receptor  $\mu$ -opioide (MOP-R) en un mamífero.
- [0115]** En la quinta realización, la invención se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en alvimopan, norbinaltorfimina, nalmeveno, naloxona, naltrexona, metilnaltrexona y nalorfina, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.
- 20 **[0116]** En la sexta realización, la invención se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho antagonista opioide es un agonista opioide parcial.
- 25 **[0117]** En la séptima realización, la invención se refiere a la composición de la sexta realización, en la que el agonista opioide parcial se selecciona del grupo que consiste en pentacozina, buprenorfina, nalorfina, propiram y lofexidina.
- 30 **[0118]** En la octava realización, la invención se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho segundo compuesto desencadena la liberación de hormona estimulante  $\alpha$ -melanocitos ( $\alpha$ -MSH).
- [0119]** En la novena realización, la descripción se refiere a la composición de la octava forma de realización, en la que dicho segundo compuesto aumenta las concentraciones de serotonina extracelular en el hipotálamo.
- 35 **[0120]** En la décima forma de realización, la descripción se refiere a la composición de la novena realización, en la que segundo compuesto se selecciona del grupo que consiste de un inhibidor de reabsorción selectiva de serotonina (ISRS), un agonista de serotonina 2C, y un agonista de la serotonina 1B.
- 40 **[0121]** En la undécima forma de realización, la descripción se refiere a la composición de la décima realización, en la que el segundo compuesto se selecciona del grupo que consiste de fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sibutramina, duloxetina y venlafaxina, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.
- 45 **[0122]** En la duodécima realización, la descripción se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho segundo compuesto suprime la expresión del gen *AgRP* o la producción o liberación de proteína relacionada con agouti (*AgRP*).
- 50 **[0123]** En la realización decimotercera, la descripción se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho segundo compuesto suprime la actividad de las neuronas que expresan *AgRP*.
- [0124]** En la decimocuarta realización, la descripción se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho segundo compuesto suprime la expresión del gen *NPY* o la producción o liberación de neuropéptido Y (*NPY*).
- 55 **[0125]** En la decimoquinta realización, la descripción se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho segundo compuesto suprime la actividad de las neuronas que expresan *NPY*.
- 60 **[0126]** En la realización decimosexta, la descripción se refiere a la composición de la primera realización, en la que el segundo compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en antagonistas de *NPY* Y1 de receptores, antagonistas de grelina, y leptina.
- [0127]** En la realización decimoséptima, la descripción se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho segundo compuesto agoniza el receptor *NPY* Y2.
- 65 **[0128]** En la realización décima octava, la descripción se refiere a la composición de la primera forma de realización,

en la que dicho segundo compuesto se selecciona del grupo que consiste de inhibidor de ácido butírico -amino (GABA), un antagonista del receptor de GABA, y un antagonista de canales GABA.

5 [0129] En la realización decimonovena, la descripción se refiere a la composición de la decimoctava realización, en la que dicho inhibidor de GABA es un agonista de 5-HT<sub>1B</sub>, que puede seleccionarse de sumatriptán, almotriptán, naratriptán, frovatriptán, rizatriptán, zolmitriptán, y elitriptán.

10 [0130] En la realización vigésima, la descripción se refiere a la composición de la decimoctava realización, en la que dicho inhibidor de GABA suprime la expresión del gen *AgRP*.

[0131] En la vigésimo primera realización, la descripción se refiere a la composición de la decimoctava realización, en la que dicho inhibidor de GABA suprime la producción o la liberación de AgRP.

15 [0132] En la vigésimo segunda realización, la descripción se refiere a la composición de la decimoctava realización, en la que dicho inhibidor GABA aumenta la expresión del gen *POMC*.

20 [0133] En la vigésimo tercera realización, la descripción se refiere a la composición de la decimoctava realización, en la que dicho inhibidor GABA aumenta la producción o liberación de -MSH de neuronas de pro-opiomelanocortina (*POMC*).

[0134] En la vigésimo cuarta realización, la descripción se refiere a la composición de la decimoctava realización, en la que dicho inhibidor GABA aumenta la actividad de las neuronas que expresan *POMC*.

25 [0135] En la vigésimo quinta realización, la descripción se refiere a la composición de la decimoctava realización, en la que el inhibidor GABA es topiramato.

[0136] En la vigésimo sexta realización, la invención se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho segundo compuesto es un inhibidor de la recaptación de la dopamina.

30 [0137] En la vigésimo séptima realización, la descripción se refiere a la composición de la vigésimo sexta realización, en la que dicho inhibidor de la recaptación de la dopamina es fentermina.

[0138] En la vigésimo octava realización, la invención se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho segundo compuesto es un inhibidor de la recaptación de norepinefrina.

35 [0139] En la vigésimo novena realización, la invención se refiere a la composición de la vigésimo octava realización, en la que dicho inhibidor de la recaptación de norepinefrina es bupropión.

[0140] En la realización trigésima, la invención se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho segundo compuesto puede ser un agonista de la dopamina.

45 [0141] En la trigésimo primera realización, la descripción se refiere a la composición de la realización trigésima, en la que el agonista de dopamina se selecciona del grupo que consiste de cabergolina, amantadina, lisurida, pergolida, ropinirol, pramipexol, y bromocriptina.

[0142] En la trigésimo segunda realización, la invención se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho segundo compuesto puede ser un liberador de norepinefrina.

50 [0143] En la trigésimo tercera realización, la descripción se refiere a la composición de la trigésimo segunda realización, en la que dicho disparador de norepinefrina es dietilpropión.

[0144] En la trigésimo cuarta realización, la invención se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho segundo compuesto es una combinación de un inhibidor de la recaptación de dopamina y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina.

55 [0145] En la trigésimo quinta realización, la invención se refiere a la composición de los trigésimo cuarta realización, en la que dicho segundo compuesto es bupropión.

60 [0146] En la trigésimo sexta realización, la descripción se refiere a la composición de la primera forma de realización, en la que dicho segundo compuesto es una combinación de un ISRS y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina.

[0147] En la trigésimo séptima realización, la descripción se refiere a la composición de la trigésimo sexta realización, en segundo compuesto se selecciona de sibutramina, venlafaxina, y duloxetina.

65 [0148] En la trigésimo octava realización, la descripción se refiere a la composición de la primera forma de

realización, en la que dicho primer compuesto es naltrexona y dicho segundo compuesto es fluoxetina.

- 5 [0149] En la trigésimo novena realización, la descripción se refiere a la composición de la trigésimo octava forma de realización, en la que la naltrexona se encuentra en una formulación de liberación en el tiempo mientras que la fluoxetina es en una formulación de liberación inmediata.
- 10 [0150] En la cuadragésimo realización, la invención se refiere a una composición tal como se define en las reivindicaciones para su uso en un método de afectar a la pérdida de peso, que comprende identificar un individuo en necesidad del mismo y el tratamiento de ese individuo para antagonizar la actividad del receptor opioide y para mejorar la actividad -MSH.
- 15 [0151] En la cuadragésimo primera forma de realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la cuadragésimo realización, en la que dicho individuo tiene un índice de masa corporal superior a 25.
- 20 [0152] En la cuadragésimo segunda realización, la invención se refiere a la composición para su uso de acuerdo con el método de la realización cuadragésimo, en la que la actividad del receptor de opioides se antagoniza mediante la administración de un antagonista del receptor de opioides.
- [0153] En la cuadragésimo tercera realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la cuadragésimo cuarta, en el que el antagonista del receptor de opioides es un antagonista del receptor MOP.
- 25 [0154] En la cuadragésimo cuarta realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la realización cuadragésimo, en la que el antagonista del receptor de opioide se selecciona del alvimopan, norbinaltorfimina, nalmefeno, naloxona, naltrexona, metilnaltrexona y nalorfina, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.
- 30 [0155] En el cuadragésimo quinta realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la cuadragésimo segunda realización, en la que dicho antagonista del receptor opioide es un agonista opioide parcial.
- [0156] En el cuadragésimo sexta forma de realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la cuadragésimo quinta forma de realización, en la que el agonista opioide parcial se selecciona del grupo que consiste en pentacozina, buprenorfina, nalorfina, propiram, y lofexidina.
- 35 [0157] En el cuadragésimo séptima forma de realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la realización cuadragésimo a través de la cuadragésimo quinta realización, donde la actividad -MSH se potencia administrando un compuesto, en el que dicho compuesto desencadena la liberación de -MSH o incrementa la actividad de las neuronas que expresan -MSH.
- 40 [0158] En la cuadragésimo octava realización, la descripción se refiere al método de la cuadragésimo séptima forma de realización, en la que dicho compuesto es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un agonista específico del receptor 5-HT.
- 45 [0159] En la cuadragésimo novena realización, la descripción se refiere al método de la cuadragésimo octava forma de realización, en la que dicho receptor de 5-HT se selecciona entre el receptor 5-HT1B y el receptor 5-HT2C.
- [0160] En la realización quincuagésimo, la descripción se refiere al método de la cuadragésimo octava forma de realización, en la que dicho ISRS se selecciona de fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sibutramina, duloxetina y venlafaxina, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.
- 50 [0161] En la quincuagésimo primera realización, la descripción se refiere al método de la cuadragésimo séptima forma de realización, en la que dicho compuesto es un inhibidor de ácido butírico -amino (GABA).
- 55 [0162] En la quincuagésimo segunda realización, la descripción se refiere al método de la quincuagésimo primera forma de realización, en la que dicho inhibidor de GABA es un agonista del receptor 5-HT1B.
- [0163] En la quincuagésimo tercera realización, la descripción se refiere al método de la quincuagésimo primera forma de realización, en la que dicho inhibidor de GABA suprime la expresión del gen *AgRP*.
- 60 [0164] En la quincuagésimo cuarta realización, la descripción se refiere al método de la quincuagésimo primera forma de realización, en la que dicho inhibidor de GABA suprime la producción o la liberación de *AgRP*.
- 65 [0165] En la quincuagésimo quinta realización, la descripción se refiere al método de la quincuagésimo octava forma de realización, en la que dichos agonistas de 5-HT inhiben las neuronas NPY/*AgRP*/GABA.

- 5 **[0166]** En la quincuagésimo sexta realización, la descripción se refiere al método de la quincuagésimo primera forma de realización, en la que dicho inhibidor de GABA suprime la actividad de las neuronas que expresan AgRP.
- 10 **[0167]** En la quincuagésimo séptima realización, la descripción se refiere al método de la quincuagésimo primera forma de realización, en la que dicho inhibidor GABA es topiramato.
- 15 **[0168]** En la quincuagésimo octava realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la cuadragésimo séptima forma de realización, en la que dicho compuesto puede ser un inhibidor de la recaptación de dopamina, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, un agonista de dopamina, un liberador de norepinefrina, una combinación de un inhibidor de la recaptación de dopamina y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, y una combinación de un ISRS y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina.
- 20 **[0169]** En la quincuagésimo novena forma de realización, la invención se refiere a la composición para su uso de acuerdo con el método de la quincuagésimo octava realización, en la que dicho compuesto no es fentermina.
- 25 **[0170]** En la realización sexagésima, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la realización cuadragésima, con la condición de que el individuo no sufre el síndrome de Prader-Willi.
- 30 **[0171]** En la primera realización sexagésimo, la invención se refiere a la de la composición para su uso según el método de la cuadragésima realización, con la condición de que si el receptor de opioides se antagoniza usando naltrexona, a continuación, no se estimula la liberación de -MSH con fluoxetina.
- 35 **[0172]** En la sexagésimo segunda realización, la invención se refiere a la composición para su uso de acuerdo con el método de la forma de realización cuadragésima, en la que dicha etapa de tratamiento comprende administrar a dicho individuo un primer compuesto y un segundo compuesto, en el que dicho primer compuesto es un antagonista opioide y dicho segundo compuesto potencia la actividad -MSH.
- 40 **[0173]** En la sexagésimo tercera realización, la invención se refiere a la composición para uso de acuerdo con el método de la sexagésimo segunda realización, en la que dicho primer compuesto y dicho segundo compuesto se administran casi simultáneamente.
- 45 **[0174]** En la sexagésimo cuarta realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la sexagésimo tercera forma de realización, en la que dicho primer compuesto se administra antes de dicho segundo compuesto.
- 50 **[0175]** En la sexagésimo quinta realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la sexagésimo cuarta forma de realización, en la que dicho primer compuesto se administra posteriormente a dicho segundo compuesto.
- 55 **[0176]** En la sexagésimo sexta realización, la invención se refiere a una composición tal como se define en las reivindicaciones para uso en un método de aumentar la saciedad en un individuo que comprende identificar un individuo que lo necesita y tratar a dicho individuo para antagonizar la actividad del receptor de opioides y potenciar actividad -MSH.
- 60 **[0177]** En la sexagésimo séptima forma de realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la sexagésimo sexta forma de realización, en la que dicha etapa de tratamiento comprende administrar a dicho individuo un primer compuesto y un segundo compuesto, en el que dicho primer compuesto es un antagonista opioide y dicho segundo compuesto potencia la actividad -MSH.
- 65 **[0178]** En el sexagésimo octava realización, la invención se refiere a la composición para uso de acuerdo con el método de la sexagésimo séptima realización, en la que dicho primer compuesto y dicho segundo compuesto se administran casi simultáneamente.
- [0179]** En la sexagésimo novena realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la sexagésimo séptima forma de realización, en la que dicho primer compuesto se administra antes de dicho segundo compuesto.
- [0180]** En la realización septuagésima, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la sexagésimo séptima realización, en la que dicho primer compuesto se administra posteriormente a dicho segundo compuesto.
- [0181]** En el sexagésimo primera forma de realización, la invención se refiere a una composición tal como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para aumentar el gasto de energía en un individuo que comprende identificar un individuo que lo necesita y tratar a dicho individuo para antagonizar la actividad del receptor opioide y a mejorar actividad -MSH.

- 5 **[0182]** En la septuagésimo segunda realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la sexagésimo primera forma de realización, en la que dicha etapa de tratamiento comprende administrar a dicho individuo un primer compuesto y un segundo compuesto, en el que dicho primer compuesto es una antagonista opioide y dicho segundo compuesto potencia la actividad -MSH.
- [0183]** En la septuagésimo tercera forma de realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la septuagésimo segunda realización, en la que dicho primer compuesto y dicho segundo compuesto se administran casi simultáneamente.
- 10 **[0184]** En la septuagésimo cuarta forma de realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la septuagésimo segunda, en la que dicho primer compuesto se administra antes de dicho segundo compuesto.
- 15 **[0185]** En la septuagésimo quinta forma de realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la septuagésimo segunda realización, en la que dicho primer compuesto se administra posteriormente a dicho segundo compuesto.
- [0186]** En la septuagésimo sexta forma de realización, la invención se refiere a una composición tal como se define en las reivindicaciones para uso en un método para suprimir el apetito de un individuo que comprende la identificación de un individuo en necesidad del mismo y el tratamiento de ese individuo para antagonizar la actividad del receptor opioide y a mejorar la actividad -MSH.
- 20 **[0187]** En la septuagésimo séptima forma de realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la septuagésimo sexta forma de realización, en la que dicha etapa de tratamiento comprende administrar a dicho individuo un primer compuesto y un segundo compuesto, en el que dicho primer compuesto es una antagonista opioide y dicho segundo compuesto mejora la actividad de -MSH.
- 25 **[0188]** En la septuagésimo octava realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la septuagésimo séptima forma de realización, en la que dicho primer compuesto y dicho segundo compuesto se administran casi simultáneamente.
- 30 **[0189]** En la septuagésimo novena forma de realización, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la septuagésimo séptima forma de realización, en la que dicho primer compuesto se administra antes de dicho segundo compuesto.
- 35 **[0190]** En la realización octogésimo, la invención se refiere a la composición para su uso según el método de la septuagésimo séptima forma de realización, en la que dicho primer compuesto se administra posteriormente a dicho segundo compuesto.
- 40 **[0191]** En la octogésimo primera forma de realización, la descripción se refiere a un método de afectar a la pérdida de peso en un individuo que comprende identificar un individuo en necesidad del mismo y el tratamiento de ese individuo con una combinación de naltrexona y fluoxetina, a condición de que el individuo no sufre de síndrome Prader-Willi o trastorno de comer compulsivamente.
- 45 **[0192]** En la octogésimo segunda realización, la descripción se refiere al método de la octogésimo primera forma de realización, en la que el individuo tiene un IMC superior a 30.
- [0193]** En la octogésimo tercera realización, la descripción se refiere al método de la octogésimo primera forma de realización, en la que el individuo tiene un IMC mayor de 25.
- 50 **[0194]** En la octogésimo cuarta realización, la descripción se refiere al método de la octogésimo primera forma de realización, en la que la naltrexona se encuentra en una formulación de liberación en el tiempo mientras que la fluoxetina es en una formulación de liberación inmediata.
- 55 **[0195]** En la octogésimo quinta realización, la descripción se refiere al método de la octogésimo cuarta forma de realización, en la que el nivel de concentración en plasma tanto de naltrexona como fluoxetina sigue un perfil de concentración similar.
- [0196]** En la octogésimo sexta realización, la descripción se refiere al método de la octogésimo cuarta forma de realización, en la que la naltrexona y la fluoxetina se administran sustancialmente de forma simultánea.
- 60 **[0197]** En la octogésimo séptima realización, la descripción se refiere al método de la octogésimo cuarta forma de realización, en la que la naltrexona se administra antes de la fluoxetina.
- 65 **[0198]** En la octogésimo octava realización, la descripción se refiere al método de la octogésimo cuarta forma de realización, en la que la naltrexona se administra con posterioridad a la fluoxetina.

Ejemplos

5 **[0199]** La invención se define en las reivindicaciones. Los siguientes ejemplos no son limitantes y son meramente representativos de varios aspectos de la invención y revelación asociada.

Ejemplo 1: Combinación de fluoxetina y naltrexona:

10 **[0200]** Se identifican individuos que tienen un IMC de más de 25. Cada individuo es instruido para tomar una tableta de fluoxetina de 20 mg (PROZAC®) sobre una base diaria, además de un comprimido de 50 mg de naltrexona a diario.

15 **[0201]** Los individuos son supervisados por un período de meses. Se recomienda que la dosis se puede modificar de modo que cada individuo pierde peso a un ritmo de 10% del peso inicial cada 6 meses. Sin embargo, la tasa de adelgazamiento para cada individuo puede ser ajustada por el médico tratante basándose en las necesidades particulares del individuo.

20 **[0202]** Si la dosis inicial no es eficaz, entonces la dosis de fluoxetina se puede aumentar por 20 mg por día, aunque nunca superior a 80 mg en total por día. Si los resultados de dosificación iniciales en una pérdida de peso más rápida que la velocidad anterior, la dosis de cada uno de fluoxetina o de naltrexona puede reducirse.

25 **[0203]** La fluoxetina tiene una vida media fisiológica de aproximadamente 9 horas, mientras que la naltrexona es de aproximadamente 1,5 horas. Así, en algunos casos, es beneficioso administrar una dosis de fluoxetina por día conjuntamente con dos o tres o más dosis de naltrexona durante todo el día. La naltrexona también puede estar en una formulación de liberación en el tiempo donde se administra la dosis una vez al día, pero la naltrexona entra gradualmente en la corriente de la sangre durante todo el día, o en el curso de un período de 12 horas.

Ejemplo 2: Combinación de fluoxetina y nalmefeno:

30 **[0204]** Se identifican individuos que tienen un IMC de más de 25. Cada individuo es instruido para tomar una tableta de fluoxetina de 20 mg (PROZAC®) sobre una base diaria. Además, a cada individuo se le inyecta 1 ml de una solución de 100 µg de nalmefeno en 1 ml de solución salina, por vía intravenosa, intramuscular, o subcutánea.

35 **[0205]** Los individuos son supervisados por un período de meses. Se recomienda que la dosis se puede modificar de modo que cada individuo pierde peso a un ritmo de 10% del peso inicial cada 6 meses. Sin embargo, la tasa de adelgazamiento para cada individuo puede ser ajustada por el médico tratante basándose en las necesidades particulares del individuo.

40 **[0206]** Si la dosis inicial no es eficaz, entonces la dosis de fluoxetina se puede aumentar por 20 mg por día, aunque nunca superior a 80 mg en total por día. Además, la dosis de nalmefeno se puede incrementar hasta 2 ml de una solución de 1 mg de nalmefeno en 1 ml de solución salina. Si los resultados de dosificación iniciales en una pérdida de peso más rápida que la velocidad anterior, la dosis de cada uno de fluoxetina o de nalmefeno se puede reducir.

Ejemplo 3: Combinación de fluoxetina y naloxona:

45 **[0207]** Se identifican individuos que tienen un IMC de más de 25. Cada individuo es instruido para tomar una tableta de fluoxetina de 20 mg (PROZAC®) sobre una base diaria. Además, a cada individuo se le inyecta 1 ml de una solución de 400 µg de naloxona en 1 ml de solución salina, por vía intravenosa, intramuscular, o subcutánea.

50 **[0208]** Los individuos son supervisados por un período de meses. Se recomienda que la dosis se puede modificar de modo que cada individuo pierde peso a un ritmo de 10% del peso inicial cada 6 meses. Sin embargo, la tasa de adelgazamiento para cada individuo puede ser ajustada por el médico tratante basándose en las necesidades particulares del individuo.

55 **[0209]** Si la dosis inicial no es eficaz, entonces la dosis de fluoxetina se puede aumentar por 20 mg por día, aunque nunca superior a 80 mg en total por día. Si los resultados de dosificación iniciales en una pérdida de peso más rápida que la velocidad anterior, la dosis de cada uno de fluoxetina o de nalmefeno se puede reducir.

Ejemplo 4: Combinación de antagonista de opioide y sibutramina:

60 **[0210]** Se identifican individuos que tienen un IMC de más de 25. Cada individuo es instruido para tomar nalmefeno, naltrexona o naloxona en la dosificación expuesta en los Ejemplos 1-3. Además, cada individuo es instruido para tomar 10 mg de sibutramina por vía oral una vez al día.

65 **[0211]** Los individuos son supervisados por un período de meses. Se recomienda que la dosis se puede modificar de modo que cada individuo pierde peso a un ritmo de 10% del peso inicial cada 6 meses. Sin embargo, la tasa de

adelgazamiento para cada individuo puede ser ajustada por el médico tratante basándose en las necesidades particulares del individuo.

5 **[0212]** Si la dosis inicial no es eficaz, entonces la dosis de sibutramina se puede aumentar 15 mg por día. No se recomiendan dosis de sibutramina en exceso de 15 mg por día. Si los resultados de dosificación iniciales en una pérdida de peso más rápida que la velocidad anterior, la dosis de cada uno de sibutramina, nalmefeno, naltrexona o naloxona pueden ser reducidos.

10 Ejemplo 5: Combinación de antagonista de opioide y bupropión:

15 **[0213]** Se identifican individuos que tienen un IMC de más de 25. Cada individuo es instruido para tomar nalmefeno, naltrexona o naloxona en la dosificación expuesta en los Ejemplos 1-3. Además, cada individuo se le pide que tome bupropión. La dosis normal para adultos es de 300 mg al día, administrados tres veces al día. La dosificación debe iniciarse a 200 mg por día, dada como 100 mg dos veces al día. Sobre la base de la respuesta clínica, esta dosis se puede incrementar a 300 mg por día, dada como 100 mg tres veces al día. Ninguna dosis única debe superar 150 mg.

20 **[0214]** Los individuos son supervisados por un período de meses. Se recomienda que la dosis se puede modificar de modo que cada individuo pierde peso a un ritmo de 10% del peso inicial cada 6 meses. Sin embargo, la tasa de adelgazamiento para cada individuo puede ser ajustada por el médico tratante basándose en las necesidades particulares del individuo.

Ejemplo 6: Combinación de antagonista de opioide y fentermina:

25 **[0215]** Se identifican individuos que tienen un IMC de más de 25. Cada individuo es instruido para tomar nalmefeno, naltrexona o naloxona en la dosificación expuesta en los Ejemplos 1-3. Además, cada individuo es instruido para tomar 37,5 mg de fentermina por vía oral una vez al día.

30 **[0216]** Los individuos son supervisados por un período de meses. Se recomienda que la dosis se puede modificar de modo que cada individuo pierde peso a un ritmo de 10% del peso inicial cada 6 meses. Sin embargo, la tasa de adelgazamiento para cada individuo puede ser ajustada por el médico tratante basándose en las necesidades particulares del individuo.

35 Ejemplo 7: Combinaciones con naltrexona:

**[0217]** En un estudio multicéntrico, ciego, ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo con 6 grupos, las combinaciones siguiente de drogas se ensayan:

- 40 • Grupo 1: Fluoxetina 60 mg po QD más naltrexona 50 mg po QD
- Grupo 2: Fluoxetina 60 mg po QD más N-placebo po QD
- Grupo 3: Bupropion-SR 150 mg po BID más naltrexona 50 mg po QD
- Grupo 4: Bupropion-SR 150 mg po BID más N-placebo po QD
- Grupo 5: P-placebo po dos veces más naltrexona 50 mg po QD
- 45 • Grupo 6: P-placebo po dos veces más N-placebo po QD

50 **[0218]** En cualquiera de los grupos anteriores, la dosificación de fluoxetina puede estar en el intervalo entre 6 mg y 60 mg, por ejemplo, 6 mg, 10 mg, 12 mg, 18 mg, 20 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 40 mg, 42 mg, 45 mg, 48 mg, 54 mg, y 60 mg. Bupropión se puede administrar en dosis en el intervalo entre 30 mg y 300 mg, por ejemplo, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, y 300 mg. La naltrexona se puede administrar en dosis en el intervalo entre 5 mg y 50 mg, por ejemplo, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, y 50 mg.

55 **[0219]** Los sujetos se evalúan como pacientes externos durante este estudio. Todos los sujetos de este ensayo reciben instrucción de dieta, consejos de modificación de conducta y la instrucción para aumentar su actividad, un régimen de muestra para dar la pérdida de peso. Los sujetos son asignados al azar a recibir fármacos del estudio en varias combinaciones.

60 **[0220]** Los sujetos de los grupos 5 y 6 cambian al tratamiento con fluoxetina más naltrexona o bupropión SR más naltrexona tras la semana 16 para el periodo de tratamiento de extensión, que proporciona datos adicionales sobre la seguridad de las terapias de combinación.

65 **[0221]** El punto final primario es cambio porcentual y absoluto desde la línea base en el peso corporal a las 16 semanas. Puntos finales secundarios incluyen pérdida de peso a las 24, 36, y 48 semanas, el número y proporción de sujetos que alcanzan al menos una pérdida de peso del 5% y una pérdida de peso del 10% (análisis de

respondedor), cambios en los factores de riesgo cardiovascular asociados con la obesidad (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, glucosa e insulina) y circunferencia de la cintura, y la seguridad y la tolerabilidad. Los eventos adversos, parámetros de laboratorio, signos vitales, y el Hospital Anxiety and Depression (HAD) Scale se utilizan para controlar la seguridad y la tolerabilidad.

5

Ejemplo 8: Experimentos de dosis-respuesta:

**[0222]** Setenta ratones machos de cuatro semanas de edad C57/B16J<sup>r</sup> (Jackson Laboratory), 22-30 g fueron inyectados diariamente con 0,1 ml 0,9% de solución salina (pH 7,4) durante 1 semana antes de los experimentos. Los animales se pesaron y se aleatorizaron a 1 de 7 en peso de grupos emparejados de dosis (0, 1,5, 3, 5,5, 10, 18, y 30 mg/kg; n = 10/grupo para fluoxetina; 0, 1,5, 3, 5,5, 10, 18, y 30 mg/kg; n = 3/grupo para naltrexona) el día antes de comenzar los experimentos. Se retiró el alimento entre 16:30-17:30 el día antes del experimento. Los animales recibieron un bolo de 0,3 ml (fluoxetina) o inyección intraperitoneal de un bolo de 0,1 ml (naltrexona) entre 9-10:30, y se proporcionó alimento inmediatamente después de la inyección. 3 animales/grupo recibieron inyecciones en cada día de prueba (es decir, 3 ejecuciones de 3/grupo; 1 ejecución de 1/grupo). La comida se pesó 1, 2, 4, 8, y 24 h después de la inyección. La ingesta de alimentos acumulativa  $\pm$  SEM se calculó y se analizó usando Prism. Se encontró que el SEM para estos números era entre 0,0041 y 0,26. Las dosis fueron transformadas por log y el ajuste a una curva sigmoideal, la ingesta de alimentos se expresó como una proporción de la ingesta de alimentos en los animales tratados con solución salina. De la curva, la CE<sub>50</sub> se determinó en cada punto de tiempo para cada fármaco.

10

15

20

**[0223]** Procedimientos similares a los descritos anteriormente fueron seguidos usando fluvoxamina y nalmefeno, y bupropión y naltrexona. Los resultados se exponen en la tabla siguiente.

25

	1 hora	2 horas	4 horas	8 horas	24 horas
	MEDIA	MEDIA	MEDIA	MEDIA	MEDIA
Salina	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Fluvoxamina	0,77	0,85	0,95	0,91	0,92
Nalmefeno	0,0083	0,11	0,57	0,81	0,98
Fluvoxamina + Nalmefeno	0,0041	0,019	0,42	0,79	0,99
Bupropión	0,32	0,64	0,97	0,96	0,99
Naltrexona	0,41	0,77	0,99	1,1	0,98
Naltrexona + Bupropión	0,042	0,34	0,89	0,97	0,95
Naltrexona	0,30	0,56	0,83	0,98	1,01
Fluoxetina	0,36	0,57	0,68	0,76	1,05
Naltrexona + Fluoxetina	0,070	0,26	0,72	0,95	1,04

30

35

40

Ejemplo 9: Datos de electrofisiología:

**[0224]** Para ensayar la hipótesis de que los fármacos activan de forma selectiva las neuronas POMC, se utilizó una cepa de ratones transgénicos que expresan la proteína verde fluorescente (EGFP, Clontech), bajo el control transcripcional de secuencias genómicas de *Pomc* de ratón que incluyen una región localizada entre -13 kb y -2 kb requeridos para la expresión neuronal de fluorescencia precisa brillante verde (509 nm) se vio en las dos regiones del SNC donde se produce POMC: el ARC y el núcleo del tracto solitario. Bajo excitación ultravioleta (450 - 480 nm), las neuronas POMC se distinguen claramente de las neuronas fluorescentes adyacentes, no visualizadas bajo óptica infrarroja.

50

**[0225]** 200  $\mu$ m de rebanadas gruesas coronales se cortaron del ARC de ratones POMC-EGFP masculinos de cuatro semanas de edad. Las rebanadas se mantuvieron en solución de Krebs (NaCl (126 mM), KCl (2,5 mM), MgCl<sub>2</sub> 91,2 mM), CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (2,4 mM), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (1,2 mM), NaHCO<sub>3</sub> (21,4 mM), glucosa (11,1 mM)) a 35°C y se satura con 95% de O<sub>2</sub> y 5% de CO<sub>2</sub> durante 1 h antes de registros. Los registros se realizaron en Krebs a 35°C. Las rebanadas se visualizaron en un Axioskop FS2 plus (Zeiss) a través de la óptica infrarroja estándar y usando epifluorescencia a través de un conjunto de filtros FITC (paso largo). Neuronas POMC-EGFP en rebanadas hipotalámicas tenían un potencial de membrana en reposo de -40 a -45 mV y exhibieron los potenciales de acción espontáneos frecuentes. Registros de células adjuntas se hicieron desde las neuronas fluorescentes usando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments) y Clampex 8 (Axon Instruments). Las frecuencias potenciales de acción se determinaron usando un programa de detección de eventos (Mini Analysis; Synaptosoft Inc., Decatur, GA). Los fármacos se aplicaron al baño durante 3 min.

55

60

65

**[0226]** Los datos se analizaron mediante la determinación de la tasa media de disparo para 500 seg antes de la adición de drogas, y el análisis de tratamientos relativos a esta frecuencia (es decir, las tasas de disparo se normalizaron a la frecuencia de pre-tratamiento). La relación de la lista para las combinaciones son la proporción del efecto de naltrexona en combinación con el activador POMC, con respecto a la naltrexona sola (es decir la eficacia

adicional que confirió la naltrexona al activador POMC). También figuran los efectos medios de los fármacos solos.

	Fenfluramina	2X incremento (n = 6)
	Fenfluramina + Naltrexona	5,2x (n = 8)
5	Fluoxetina	3X (n = 1)
	Fluoxetina + Naltrexona	1,2X (n = 1)
	Dopamina	11X (n = 9)
	Dopamina + Naltrexona	1,5X (n = 3)

10 **[0227]** La naltrexona sola tiene un efecto potente pero variable (7X). Muchas células no respondieron a la naltrexona sola, pero no dio una respuesta significativa al tratamiento de combinación. Heisler et al. (Science 297 (5581): 609-11 (2002)) muestran que fenfluramina por sí sola causa un efecto del 200%.

	Droga	Dosis	Efecto (%)	Droga	Dosis	Efecto (%)	Proporción
15	Naltrexona	1 µM	29650	Naltrexona + Fenfluramina	1 µM + 20 µM	15080	0,51
	Naltrexona	1 µM	2200	Naltrexona + Fenfluramina	1 µM + 20 µM	11440	520
20	Naltrexona	1 µM	2500	Naltrexona + Fenfluramina	1 µM + 20 µM	856	0,34
	Naltrexona	1 µM	417	Naltrexona + Fenfluramina	1 µM + 20 µM	5700	13,6 7
25	Naltrexona	1 µM	177	Naltrexona + Fenfluramina	1 µM + 20 µM	430	2,43
	Naltrexona	1 µM	200	Naltrexona + Fenfluramina	1 µM + 20 µM	2933	14,6 7
	Naltrexona	1 µM	700	Naltrexona + Fenfluramina	1 µM + 20 µM		
30	Naltrexona	1 µM	900	Naltrexona + Fenfluramina	1 µM + 20 µM	1831	2,03
	Naltrexona	1 µM	2273	Naltrexona + Fenfluramina	1 µM + 20 µM		
35	Naltrexona	1 µM	300	Naltrexona + Fenfluramina	1 µM + 20 µM	920	3,07

40

45

50

55

60

65

**Reivindicaciones**

- 5       **1.** Una composición para uso en un método de afectar a la pérdida de peso o tratamiento de la obesidad que comprende un primer compuesto y un segundo compuesto en el que el primer compuesto es un antagonista de opioides y el segundo compuesto es bupropión.
- 10       **2.** La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho antagonista opioide antagoniza un receptor de opioides seleccionado de un antagonista de receptor  $\mu$ -opioide (MOP-R), un receptor  $\delta$ -opioide y un receptor  $\kappa$ -opioide.
- 15       **3.** La composición para uso según la reivindicación 2, en el que dicho antagonista opioide es un antagonista de receptor  $\mu$ -opioide (MOP-R).
- 4.** La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en alvimopan, norbinaltorfimina, nalmefeno, naloxona, naltrexona, metilnaltrexona y nalorfina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20       **5.** La composición para uso según la reivindicación 1, en el que dicho antagonista opioide es naltrexona.
- 6.** La composición para uso según la reivindicación 5, en el que dicho bupropión es un bupropión de liberación sostenida.
- 25       **7.** La composición para uso según la reivindicación 1, en el que dicha composición es una combinación de fármacos, comprendiendo dicha combinación de fármacos el bupropión de liberación sostenida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 30 mg a 300 mg, y la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 5 mg a 50 mg, en el que dicho uso es el tratamiento del sobrepeso por administración oral de dicha combinación de fármacos.
- 30       **8.** La composición para uso según la reivindicación 1, en el que dicha composición es una combinación de fármacos, comprendiendo dicha combinación de fármacos el bupropión de liberación sostenida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 30 mg a 300 mg, y la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 5 mg a 50 mg, en el que dicho uso es el tratamiento de la obesidad por administración oral de dicha combinación de fármacos.
- 35       **9.** La composición para uso según la reivindicación 7 o 8, en el que dicha composición comprende el bupropión de liberación sostenida en una dosis de 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg o 150 mg.
- 40       **10.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en la que dicha composición comprende naltrexona en una dosis de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o 25 mg.
- 45       **11.** La composición para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que dicho método de afectar a la pérdida de peso o tratamiento de la obesidad se lleva a cabo en un individuo con un índice de masa corporal mayor de 25.
- 50       **12.** La composición para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que dicho método se lleva a cabo de afectar a la pérdida de peso o tratar la obesidad en un individuo con un índice de masa corporal mayor de 30.
- 55
- 60
- 65