

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 232**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2011 PCT/US2011/063170**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2012 WO12075453**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2011 E 11844637 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2646011**

54 Título: **Métodos para reducir la ingesta con atracón o la ingesta compulsiva**

30 Prioridad:

**03.12.2010 US 419354 P**

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

**20.12.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DUNAYEVICH, EDUARDO;  
MCELROY, SUSAN y  
LANDBLOOM, RON**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 647 232 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Métodos para reducir la ingesta con atracón o la ingesta compulsiva

5 **Antecedentes****Campo de la divulgación**

10 La presente descripción se refiere a una composición para su uso en la reducción de la ingesta con atracón o ingesta compulsiva

**Descripción de la Tecnología Relacionada**

15 La obesidad se ha definido en términos del índice de masa corporal (IMC). El IMC se calcula como peso (kg)/[altura (m)]<sup>2</sup>. De acuerdo con las directrices de Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos CDC y La Organización Mundial de la Salud (OMS), para adultos mayores de 20 años, el IMC se clasifica en a una de las siguientes categorías: por debajo de 18,5 kg/m<sup>2</sup> se considera bajo peso, de 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup> se considera normal, de 25,0 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> se considera sobrepeso y de 30,0 kg/m<sup>2</sup> o más se considera obeso (Organización Mundial de la Salud. Estado físico: Uso e interpretación de la antropometría. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la salud, 1995. Serie de informes técnicos de la OMS).

25 Los trastornos de la alimentación incluyen afecciones que pueden caracterizarse por hábitos alimentarios anormales. Los hábitos alimentarios anormales pueden incluir la ingesta de alimento insuficiente o excesiva, en detrimento de la salud física y/o emocional. Dichos trastornos de la alimentación pueden incluir por ejemplo, el trastorno por atracón, bulimia nerviosa o anorexia nerviosa. Aunque muchos trastornos de la alimentación están asociados con mujeres, los trastornos alimentarios no son específicos de género.

30 De manera similar a otros trastornos de la alimentación, el trastorno por atracón no es específico del género. No obstante, es aproximadamente el doble de común entre mujeres que entre hombres. Además el trastorno por atracón se encuentra en todas las poblaciones etno-culturales y raciales. Fue descrito por primera vez en 1959 por el psiquiatra e investigador Albert Stunkard como "síndrome de alimentación nocturna" (SAN). Sin embargo, el "trastorno por atracón" describe conductas de alimentación de tipo atracón independientemente del momento en que tiene lugar dicha conducta. Si, en el momento en que comienza a manifestarse la conducta de ingesta con atracón, la persona no presenta todavía sobrepeso, la ingesta con atracón puede conducir a sobrepeso u obesidad para esa persona.

40 El trastorno por atracón es común en mujeres obesas (con > 20 % de prevalencia). Las mujeres obesas con trastorno por atracón presentan puntuaciones más altas en las escalas de ansiedad, depresión, estrés percibido y alimentación emocional y externa que las mujeres obesas sin trastorno por atracón. Los niveles altos de alimentación emocional y estrés percibido pueden servir para predecir el trastorno por atracón (Pinaquy et al., Obesity Research 2003). Aunque distinta al trastorno por atracón, la bulimia nerviosa también está asociada comúnmente a síntomas depresivos y una mayor prevalencia de depresión.

45 Asimismo, se ha asociado una mayor frecuencia de alimentación emocional (pero no necesariamente un trastorno por atracón) con un IMC más alto con respecto al valor basal. Asimismo, se ha observado que las personas que experimentan una disminución de la alimentación emocional desde un nivel inicialmente alto presentan una pérdida de peso mayor que las personas que siguieron dando informes de alimentación emocional (Blair et al., Appetite 1990).

50 La depresión también se ha vinculado a alimentación emocional y obesidad. Por ejemplo, la depresión atípica está asociada generalmente con el antojo por hidratos de carbonos y la ganancia de peso. Asimismo, se ha asociado un mayor IMC con estados emocionales negativos en el Programa de Prevención de la Diabetes. Por ejemplo, se observó que un mayor IMC guardaba una correlación con la sensación de privación, irritación y tristeza al seguir una dieta (Delahanty et al., Diabetes Care 2002).

55 La depresión se diagnostica normalmente como un trastorno depresivo mayor (por ejemplo, depresión mayor unipolar), trastorno distímico (por ejemplo, distimia), un trastorno bipolar (por ejemplo, enfermedad maniaco-depresiva). Existen varios subtipos dentro de estas categorías principales de depresión. Por ejemplo, la depresión atípica es un subtipo dentro de los tres tipos principales de depresión. La depresión atípica se caracteriza por la capacidad de animarse cuando se presentan hechos positivos. El diagnóstico de cualquier tipo de depresión o trastorno mental puede basarse en el Manual de Diagnóstico y Estadísticas de Trastornos Mentales, 4<sup>a</sup> edición (DSM-IV), American Psychiatric Association; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>a</sup> edición (DMS-IV) Washington, D.C., American Psychiatric Press, 1994). El trastorno depresivo mayor está asociado con un estado de ánimo deprimido, falta de energía y motivación, insomnio y sentimientos de inutilidad y desesperación. El trastorno distímico se considera una forma de depresión más leve con síntomas similares pero menos graves que los del trastorno depresivo mayor. El trastorno bipolar se caracteriza por cambios de humor extremos entre la fase

maníaca y la depresiva, estando acompañada la fase maniaca de euforia, grandiosidad, mayor energía, disminución del sueño, verborrea y nula percepción del riesgo. Entre los ejemplos de estudios técnico en este campo se puede mencionar Jonas, J. M., et al., "Tratamiento de binge-eating an open-study of naltrexona", Society for Neuroscience Abstracts, & 16th annual meeting of the society for neuroscience, parte 1, Washington, D.C., Estados Unidos, nov. 9-14, 1986., (1986), vol. 12, no. 1, ISSN 0190-5295, página 595, que se refiere a trastornos de la alimentación y su tratamiento mediante la administración de naltrexona. Marrazzi, M. A et al, "Binge eating disorder: response to naltrexone.", International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity, Feb 1995, (199502), vol. 19, no. 2, ISSN 0307-0565, páginas 143 - 145, que se refiere al uso de naltrexona para atenuar bulimia nerviosa en ensayos clínicos controlados. Campana, M. et al, "P.6.034 Naltrexone and Craving: Does it work with eating disorders?", European Neuropsychopharmacology, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, NL, vol. 15, ISSN 0924-977x, (200501), página s283, (20050101), que se refiere a la evaluación de la eficacia de naltrexona en un grupo de pacientes con diagnóstico de trastorno de la alimentación según DSM IV. Alger, S. A. et al, "Effect of a Tricyclic Antidepressant and Opiate Antagonist on Binge-Eating Behavior in Normoweight Bulimic and Obese, Binge-Eating Subjects.", The American Journal of Clinical Nutrition Apr 1991, (199104), vol. 53, no. 4, ISSN 0002-9165, páginas 865 - 871, que se refiere a un ensayo de doble ocultación controlado con placebo de 8 semanas para investigar el efecto de naltrexona e imipramina en 33 personas obesas con trastorno por atracón y 22 bulímicas.

### Sumario de ciertos aspectos de la invención

Una realización de la invención incluye una composición farmacéutica que comprende bupropion o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y naltrexona o una sal farmacéutica de la misma para su uso en el tratamiento de trastorno por atracón o ingesta compulsiva.

En algunas realizaciones, el paciente padece o está en riesgo de padecer un trastorno por atracón. En algunas realizaciones, el paciente padece o está en riesgo de padecer un trastorno de ingesta compulsiva. En algunas realizaciones, el índice de masa corporal del paciente es superior o igual a 25 kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el índice de masa corporal del paciente es superior o igual a 27 kg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el índice de masa corporal del paciente es superior o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>.

En algunas realizaciones, el paciente no padece un trastorno bipolar.

En algunas realizaciones, se administra la cantidad terapéuticamente eficaz al menos una vez al día. En algunas realizaciones, se administra la cantidad terapéuticamente eficaz durante un período de al menos 16, 24, 28 o 56 semanas. En algunas realizaciones, se administra naltrexona o una sal farmacéuticamente de la misma simultáneamente con bupropion o una sal farmacéuticamente del mismo. En algunas realizaciones, se administra al paciente una sola dosis farmacéutica oral que comprende naltrexona o una sal farmacéuticamente de la misma y bupropion o una sal farmacéuticamente del mismo. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de naltrexona o una sal farmacéuticamente de la misma es de 4 mg a 50 mg al día y la cantidad terapéuticamente eficaz de bupropion o una sal farmacéuticamente del mismo es de 30 mg a 500 mg al día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de naltrexona o una sal farmacéuticamente de la misma es de 4 mg a 32 mg al día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de bupropion o una sal farmacéuticamente del mismo es de 90 mg a 360 mg al día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de bupropion o una sal farmacéuticamente del mismo es de 360 mg al día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de naltrexona o una sal farmacéuticamente de la misma es de 32 mg al día. En algunas realizaciones, el bupropion comprende una formulación de liberación sostenida. En algunas realizaciones, la naltrexona comprende una formulación de liberación sostenida. En algunas realizaciones, el paciente es de sexo femenino.

En algunas realizaciones, se reducen los síntomas o la medición del trastorno por atracón o el trastorno de ingesta compulsiva en al menos 5 %. En algunas realizaciones, el síntoma o grado reducido consiste en la intensidad de los episodios de sobreingesta o ingesta compulsiva. En algunas realizaciones, el síntoma o la medición que se reduce es la frecuencia de episodios de sobreingesta o ingesta compulsiva. En algunas realizaciones, el síntoma o la medición que se reduce es el número de episodios de sobreingesta o ingesta compulsiva. En algunas realizaciones, se mide el trastorno de atracón o ingesta compulsiva del paciente empleando la Escala de Atracón Alimentaria antes del inicio del tratamiento y al menos una vez después del inicio del tratamiento. En algunas realizaciones, la Escala de Atracón Alimentaria antes del inicio de tratamiento se reduce en al menos 10 tras el tratamiento. En algunas realizaciones, la Escala de atracón alimentaria se reduce a menos de 17 tras tratamiento. En algunas realizaciones, el paciente se identifica como una persona que padece o que está en riesgo de padecer un trastorno por atracón o un trastorno de ingesta compulsiva aplicando la lista de la Escala de Atracón Alimentaria.

Una realización of la invención incluye una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de ingesta con atracón o ingesta compulsiva, tal como se describe en cualquiera of las realizaciones divulgadas en el presente documento que comprende bupropion o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

**Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención**

En general, una persona que presenta un trastorno por atracón se caracteriza por su incapacidad para ejercer un control de la comida que consume de forma periódica. Esta falta de control conduce a la ingesta de una cantidad inusualmente grande de comida de una vez, muy por encima de la que podría comer una persona normal en el mismo tiempo. A menudo, las personas que padecen de un trastorno por atracón pueden comer mucho más deprisa durante un episodio de ingesta con atracón que cuando se alimenta normalmente. Es posible que la persona coma hasta que sienta molestias físicas y náuseas debido a la cantidad de alimento consumido. Las personas que padecen un trastorno por atracón pueden experimentar una rápida ganancia de peso, incluyendo por ejemplo, el inicio repentino de obesidad.

Frecuentemente, las cantidades de alimento consumido son grandes incluso aunque la persona no tenga hambre. Aunque la persona no tenga hambre, es posible que tengan lugar episodios de ingesta con atracón cuando la persona está deprimida o aburrida. Durante el episodio de ingesta con atracón, es posible que la persona que come en exceso, lo haga sola o evite ser descubierta u oculte de otra forma el trastorno. Sin embargo, incluso durante los episodios de ingesta normal, es posible que la persona que come en exceso lo haga en soledad, porque sienta vergüenza en torno a la comida. Tras un episodio de ingesta con atracón, la persona puede experimentar sentimientos de disgusto, depresión o culpa.

Los síntomas de trastorno por atracón no se limitan simplemente al antojo alimentario y una disminución de los antojos alimentarios no es por sí sola una reducción del trastorno por atracón. Un antojo por la comida es un intenso deseo de consumir un alimento concreto, a diferencia del hambre en general. Ciertos alimentos, se consideran social y culturalmente “alimentos placenteros” como por ejemplo, en los Estados Unidos, los helados, el chocolate y el pastel de carne. A las personas afectadas por la tristeza o una depresión temporal se les antojan alimentos placenteros en busca de un alivio pasajero de lo que les causa infelicidad. Asimismo, es sabido que a las mujeres se les antojan ciertos alimentos debido a los cambios hormonales que experimenta su cuerpo durante el ciclo menstrual normal o durante el embarazo. Los antojos pueden ser habituales entre las personas que siguen un plan de dieta estructurado y es posible que tengan dificultades para superar dichos antojos. Algunos investigadores han señalado que es posible que los antojos alimentarios normales se deriven de la falta de determinados nutrientes para el organismo. Por ejemplo, las personas que padecen una falta de hierro tienen el antojo de alimentos crujientes, mientras que las personas hipoglucémicas tendrán antojo de pasta o pan y la persona con deficiencia de vitamina A posiblemente se le antoje el hígado. En cambio, una persona con trastorno por atracón será incapaz de ejercer un control sobre el alimento que consume periódicamente, independientemente del alimento que ingiera. Además, a diferencia de los antojos alimentarios que se producen cuando la persona tiene hambre, una persona afectada de un trastorno por atracón consumirá grandes cantidades de alimento sin tener hambre.

Los síntomas de trastorno por atracón suelen estar presentes en el trastorno de la alimentación bulimia nerviosa. La bulimia nerviosa es un trastorno de la alimentación caracterizado por una ingesta con atracón recurrente, seguido de conductas compensatorias. Frecuentemente, dichas conductas compensatorias incluyen por ejemplo autoinducción del vómito (purga), ayuno, ejercicio en exceso o el uso de laxantes, enemas o diuréticos. Los criterios formales del diagnóstico del trastorno por atracón y la bulimia nerviosa son similares por el hecho de que los pacientes se atracan de comida al menos dos veces a la semana durante un período mínimo de tres meses para la bulimia nerviosa y un mínimo de 6 meses para el trastorno por atracón. Sin embargo, al contrario que en el caso de la bulimia, las personas con trastorno por atracón no se purgan, ni ayunan ni se lanzan a un ejercicio agotador después de atracarse de comida. Por otra parte, las personas bulímicas suelen tener un peso normal, tienen un peso bajo pero anteriormente han tenido un sobrepeso o tienen un ligero sobrepeso; las personas con un trastorno por atracón tienden a tener un sobrepeso o ser obesas.

El Trastorno por atracón puede presentar también síntomas similares a los de sobreingesta compulsiva. La sobreingesta compulsiva (o adicción a la comida) se caracteriza por una relación con la comida obsesiva/compulsiva. Las personas que padecen un trastorno de sobreingesta compulsiva suelen enfrentarse a episodios frecuentes de una ingesta de atracón o descontrolada y, generalmente, consumen la comida sobrepasando el punto en el que se sienten cómodamente saciados. De manera similar al trastorno por atracón, esta sobreingesta puede ir seguida de sensaciones de culpabilidad o depresión. Es posible asimismo que las personas que comen de forma compulsiva lo hagan cuando no tienen hambre. A diferencia de las personas con bulimia, las que padecen del trastorno de sobreingesta compulsiva no tratan de compensar el atracón con conductas de purga, como ayuno, uso de laxantes o autoinducción del vómito. Sin embargo, a diferencia de las personas con bulimia o con trastorno por atracón, las que padecen de trastorno por ingesta compulsiva se obsesionan con la comida. Un signo de esta obsesión puede ser la gran cantidad de tiempo que dedican a pensar en la comida. La obsesión puede incluir planear en secreto o fantasear en cuanto a comer solo. De manera similar al trastorno por atracón, sin embargo, la sobreingesta compulsiva puede suponer ganancia de peso y obesidad. Aunque las personas que padecen un trastorno de sobreingesta compulsiva suelen tener sobrepeso o ser obesas, también puede afectar a personas con un peso normal o promedio. Por tanto, a diferencia de las personas que padecen de un trastorno de sobreingesta compulsiva, las personas que padecen de un trastorno por atracón no presentan la compulsión de excederse comiendo ni dedican mucho tiempo a fantasear sobre la comida. Por el contrario, las personas con trastorno por atracón tienen sentimientos negativos hacia la comida.

El trastorno por atracón afecta a aproximadamente cuatro millones de personas en Estados Unidos. Aunque las personas con peso normal pueden tener un trastorno por atracción, la mayoría de las personas que padecen un trastorno por atracón tienen un sobrepeso o son obesas. Entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 15 % de las personas que son levemente obesas también padecen un trastorno por atracón. El trastorno por atracón es más común, sin embargo, en las personas que son gravemente obesas.

Dado que el trastorno por atracón se puede manifestar en sí mismo de muchas formas diferentes dependiendo del paciente, se desarrolló la Escala de Atracón Alimentaria (BES) para evaluar la gravedad del trastorno por atracón. La BES es una lista de autoevaluación de 16 artículos diseñada para evaluar los diferentes niveles de gravedad del trastorno por atracón. Gormally, et al., The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addict Behav.* 1982; 7(1) páginas 47-55. La BES describe tanto las manifestaciones conductuales (p.ej., comer grandes cantidades de comida) como las percepciones cognitivas y las sensaciones que rodean al atracón (p.ej., culpabilidad o temor ante la incapacidad de dejar de comer). *Gormally* en el resumen. Las preguntas están dirigidas en general a determinar la frecuencia de la ingesta con atracón, la cantidad de alimento ingerido durante un atracón y las emociones que rodean al atracón. Los estudios presentaron que los resultados de la BES guardaban una sólida correlación con la opinión de los observadores entrenados que examinaron la frecuencia de las ingestas con atracón, la cantidad de alimento ingerido durante el atracón y las emociones que rodearon al atracón. *Gormally* en 50-51. Por lo tanto, la BES es una herramienta fiable para determinar la gravedad del trastorno por atracón.

De forma similar a otros trastornos de la alimentación, el trastorno por atracón es un “trastorno expresivo” en tanto que es un trastorno que puede ser la expresión de problemas psicológicos más profundos.

#### Causas y complicaciones del trastorno por atracón o episodios de sobreingesta por atracón

La causa del trastorno por atracón es desconocida. Existen algunas características comunes que pueden compartir las personas con trastorno por atracón. Por ejemplo, aproximadamente la mitad de las personas que padecen un trastorno por atracón, también sufren de depresión. No obstante, hay otras emociones, como la alegría, la ira, la tristeza o el hastío que pueden actuar como puntos desencadenantes de los episodios de sobreingesta por atracón. Las personas que padecen un trastorno por atracón aseguran que los episodios de sobreingesta con atracón tienen lugar independientemente del estado de ánimo.

La investigación señala asimismo que el trastorno por atracón puede ser más común entre atletas de competición, como pueden ser nadadores o gimnastas, cuya forma corporal está (o ha estado) expuesta al público de forma regular. Algunos atletas en estos deportes comparan su cuerpo de forma negativa con los de sus compañeros de equipo.

El trastorno por atracón también puede estar ligado a un factor de herencia genética independiente de otros riesgos de obesidad. Asimismo, existe una mayor incidencia de comorbilidad psiquiátrica con el trastorno por atracón.

Tampoco está claro si está o no relacionado el hecho de hacer una dieta con el trastorno por atracón. Algunos estudios demuestran que aproximadamente la mitad de las personas con un trastorno por atracón han tenido episodios de ingesta con atracón antes de ponerse a dieta. Por otra parte, hacer una dieta puede resultar difícil o incluso perjudicial para aquellos que padecen un trastorno por atracón. Las personas que no tienen sobrepeso pueden empeorar el trastorno por atracón al saltarse comidas, no consumir suficientes calorías al día o evitar ciertos tipos de comidas como hidratos de carbono o grasas. A las personas que tienen sobrepeso u obesas les resulta difícil guardar un programa de pérdida de peso. Es posible que pierdan menos peso que las demás personas y recuperen el peso con mayor rapidez como consecuencia de una ralentización del metabolismo. Quienes presentan trastornos psiquiátricos adicionales, como depresión, pueden pasarlo incluso peor. Por tanto, suele ser positivo tratar el trastorno antes de hacer una dieta.

Después de un episodio de sobreingesta, los individuos se sienten muy apesadumbrados y entran en depresión. Hay personas que tienden a comer en exceso con atracón de forma ocasional, pero un hábito consolidado de comer con atracón puede llevar a una ganancia de peso y obesidad. Dicha ganancia de peso puede suponer problemas para la salud. Asimismo, la persona puede enfermar debido a la falta de una nutrición adecuada. Los episodios de sobreingesta con atracón incluyen alimentos con un alto contenido en grasas, azúcar y/o sales, pero bajos en vitaminas y minerales. Las personas que comen atracándose, en particular las que son obesas, pueden correr el riesgo de diabetes de tipo 2, presión arterial elevada, niveles de colesterol en sangre elevados (hipercolesterolemia), enfermedad de vesícula biliar, enfermedades coronarias y determinados tipos de cáncer.

#### Control del trastorno por atracón

Muchas personas con trastorno por atracón tratan, a menudo si éxito, de controlarlo ellas mismas. Hay personas que se ausentan del trabajo, el colegio o las actividades sociales para darse un atracón. Las personas que comen en exceso, ya sean obesas o no, se pueden sentir avergonzadas y tratan de esconder el problema. Al igual que con otros trastornos de la alimentación, quienes sufren de un trastorno por atracón pueden aficionarse tanto a esconderlo que ni siquiera los amigos más cercanos y otros miembros de la familia lleguen a enterarse de que tiene

un trastorno por atracón

Se han aplicado varios métodos diferentes para tratar de aliviar los síntomas del trastorno por atracón. Por ejemplo, la terapia cognitiva-conductual trata de enseñar a las personas cómo vigilar las comidas y modificar los hábitos alimentarios no saludables. Se enseña también cómo cambiar las conductas alimentarias en situaciones tentadoras o difíciles de otra forma. La psicoterapia interpersonal trata de enseñar a las personas a examinar sus relaciones con los amigos y la familia y a introducir cambios en las relaciones problemáticas. Para las personas con sobrepeso u obesas, es posible recurrir al programa de pérdida de peso en combinación con el asesoramiento para localizar la raíz de los problemas psicológicos que desencadenan sus episodios de sobreingesta con atracón. Otros métodos pueden incluir la administración de uno o más fármacos. Estos y otros métodos se pueden emplear en solitario o en combinación para tratar eficazmente o mejorar los síntomas que presentan las personas que padecen un trastorno por atracón.

La divulgación de la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento o mejora de los síntomas del trastorno por atracón. En las realizaciones preferentes, la formulación farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de bupropion o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

En ciertas realizaciones, el paciente tiene sobrepeso o es obeso. En algunas realizaciones, el paciente tiene un índice de masa corporal de 25 kg/m<sup>2</sup> o superior. En otro aspecto de esta realización, el paciente has a índice de masa corporal de 27 kg/m<sup>2</sup> o más. En otro aspecto más de esta realización, el paciente tiene un índice de masa corporal de 30 kg/m<sup>2</sup> o más. En ciertas realizaciones, el paciente es de sexo femenino.

Tal como se ha explicado, los pacientes que padecen un trastorno por atracón también pueden padecer un trastorno depresivo mayor. Sin embargo, la presente invención se refiere a pacientes que no padecen un trastorno bipolar.

En algunas realizaciones, se administran naltrexona y bupropion una vez al día para tratar el trastorno por atracón. En algunas realizaciones, se dividen naltrexona y bupropion cada una de ellas en dosis equivalentes y se administran una vez al día. En algunas realizaciones, naltrexona y bupropion se dividen cada una de ellas en dosis no equivalentes y se administran más de una vez al día. En algunas realizaciones, se dividen naltrexona y bupropion en un diferente número de dosis y se administran un número de veces diferentes del día. En dicha realización, se divide la dosis de uno entre naltrexona y bupropion mientras que no se divide la dosis del otro.

En algunas realizaciones, se administra uno entre naltrexona y bupropion, o ambos, una, dos, tres, cuatro o más veces al día. En algunas realizaciones, se administran uno entre naltrexona y bupropion, o ambos, en una formulación de liberación controlada.

El médico encargado podrá seleccionar la formulación exacta, la ruta de administración y la posología para las combinaciones de naltrexona e bupropion que se describen en el presente documento teniendo en cuenta el estado del paciente. (Véase p.ej., Fingl et al. 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics," Cap. 1 p. 1). En algunas realizaciones, la dosis diaria de naltrexona y bupropion es la misma y, en algunas realizaciones, la dosis diaria es diferente.

En algunas realizaciones, la dosis diaria de naltrexona es, o es aproximadamente, de 4 mg a 50 mg, o de 4 mg a 32 mg, o de 8 mg a 32 mg, o de 8 mg a 16 mg. En algunas realizaciones, la dosis diaria, o es aproximadamente, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 32 mg, o 48 mg de naltrexona, o un intervalo definido por dos cualquiera de los valores citados. En algunas realizaciones, se administra la dosis diaria en una sola forma farmacéutica oral. La selección de dicha dosis en particular se puede basar en el peso del paciente. La selección de una dosis en particular puede basarse en la identidad, la dosis y/o la pauta de otro compuestos co-administrado.

En algunas realizaciones, la dosis diaria de bupropion es, o es aproximadamente, de 30 mg a 500 mg, o de 30 mg a 360 mg, o de 90 mg a 360 mg. En algunas realizaciones, la dosis diaria es, o es aproximadamente, 30 mg, 90 mg, 180 mg, 360 mg, o 450 mg de bupropion, o un intervalo definido por dos cualquiera de los valores citados. En algunas realizaciones, se administra la dosis diaria en una sola forma farmacéutica oral. La selección de una dosis en particular se basa en el peso del paciente.

En algunas realizaciones, se administra al menos uno entre naltrexona o bupropion en dosis diarias uniformes a lo largo del período de tratamiento. En algunas realizaciones, se administra al menos uno entre naltrexona o bupropion en dosis diarias variadas durante el período de tratamiento. En algunas de estas realizaciones, las dosis diarias comprenden dosis diarias crecientes a lo largo del tiempo. En algunas de estas realizaciones, las dosis diarias comprenden dosis diarias decrecientes a lo largo del tiempo. En algunas realizaciones, la dosis incluye 16 mg de naltrexona de liberación sostenida y 180 mg de bupropion de liberación sostenida administrados diariamente durante una segunda semana.

En algunas realizaciones, se administran naltrexona y bupropion individualmente En algunas realizaciones, se administran naltrexona y bupropion en una sola composición farmacéutica que comprende naltrexona y bupropion.

En algunas realizaciones, al menos uno entre naltrexona o bupropion es una formulación de liberación sostenida o de liberación controlada. Por ejemplo, las formas de liberación sostenida de naltrexona se describen en la publicación de patente estadounidense No. 2007/0281021. En algunas realizaciones, al menos uno entre naltrexona o bupropion se administra con un vehículo, diluyente o excipiente fisiológicamente aceptable, o una combinación de ellos. En las patentes estadounidenses Nos. 7.375.111 y 7.462.626, se describen ejemplos de combinaciones de naltrexona/bupropion, formulaciones de las mismas y métodos de administración. Debe entenderse que las referencias en el presente documento al uso o administración de combinaciones de naltrexona/bupropion incluyen todos los modos de administración descritos o a los que se hace referencia en el presente documento incluyendo la administración de formas de liberación sostenida. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición, 1990.

En algunas realizaciones, se administra naltrexona antes de bupropion. En algunas realizaciones, se administra naltrexona después de bupropion. En algunas realizaciones, se co-administran naltrexona y bupropion. Tal como se utiliza en el presente documento, co-administración incluye la administración de una sola forma farmacéutica, o formas farmacéuticas separadas que se administran al mismo tiempo o próximas en el tiempo.

En algunas realizaciones, se continúa la administración de naltrexona y bupropion durante un período de aproximadamente, 4, 12, 16, 20, 24, 36, 48 o 52 semanas, o un intervalo definido por dos cualquiera de los valores citados.

Las composiciones descritas en el presente documento se pueden presentar, si se desea, en un envase o un dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen uno o ambos principios activos. El envase puede comprender por ejemplo una hoja metálica de plástico, como un envase blíster. El envase o dispositivo dispensador pueden ir acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dispensador pueden ir acompañados asimismo de un aviso asociado al paquete en la forma prescrita por la agencia pública que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación de dicha agencia de la forma del fármaco para administración a seres humanos. Dicho aviso puede consistir en la etiqueta aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos para la prescripción de fármacos o el prospecto del producto aprobado. El prospecto del producto puede incluir por ejemplo información relativa a episodios adversos, la posología, la pauta y la eficacia. Las composiciones que comprenden un compuesto de la presente divulgación formulados en un vehículo farmacéutico compatible también se pueden preparar, colocar en un envase apropiado y etiquetar para el tratamiento de la afección indicada. En las publicaciones de patente estadounidenses Nos. 2008-0110792 and 2008-0113026 se divulgan ejemplos de envases y dispensadores, así como las formas farmacéuticas orales.

Las instrucciones y/o la información pueden estar presentes de diversas formas, incluyendo información impresa sobre un medio o soporte adecuado (p.ej., un pliego o pliegos de papel sobre la que se imprime la información), un medio legible por ordenador (p.ej., disquete, CD, etc. en el que se ha registrado la información) o una dirección de página web a la que se puede acceder por internet. La información impresa puede proporcionarse por ejemplo sobre una etiqueta asociada al producto farmacéutico, sobre el paquete del producto farmacéutico, empaquetado con el producto de fármaco o aparte proporcionándose al paciente separada del producto farmacéutico, o de manera que el paciente pueda obtener la información de forma independiente (p.ej., una página web). La información impresa también puede proporcionarse al asistente médico encargado del tratamiento del paciente.

Con la utilización de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, los pacientes pueden presentar una reducción de los síntomas del trastorno por atracón en comparación con el uso de placebo, o en comparación con los presentes antes de iniciar el tratamiento. En algunas realizaciones, los pacientes presentan menos o un menor número de episodios graves de ingesta compulsiva o de ingesta con atracón.

Se puede llevar un seguimiento del progreso del paciente a través de cualquier método que permita medir los síntomas de ingestión compulsiva o de sobreingesta con atracón. En una realización, se puede llevar un seguimiento del progreso del paciente utilizando un control de la escala de ingesta. En ciertas realizaciones, el control de la escala de ingesta es la Escala de Atracón Alimentaria (BES). En ciertas realizaciones, los pacientes presentan un valor BES más bajo durante y después del tratamiento en comparación con el tratamiento previo. En ciertas realizaciones, los pacientes pueden presentar un cambio significativo en la puntuación BES al cabo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, o más días, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o más semanas, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más meses del tratamiento, o un intervalo definido por dos cualquiera de los valores citados. En algunas realizaciones, la puntuación BES desciende por debajo del nivel de gravedad moderada ( $\geq 17$ ) del trastorno por atracón en cierto momento durante o después del tratamiento.

En cualquiera de las realizaciones divulgadas en el presente documento, la puntuación BES se puede determinar al comienzo del período de tratamiento para medir la gravedad de la conducta de ingesta compulsiva o de sobreingesta con atracón en cada uno de los pacientes o sujetos. Se aplica la escala BES en otros momentos del período de tratamiento. Se pueden comparar los resultados de cada BES de cada paciente o sujeto con una o más de las puntuaciones BES previas o posteriores. En algunas realizaciones, el tratamiento tiene como resultado un

significativo descenso de la gravedad de la conducta de ingesta compulsiva o de atracón del sujeto. En algunas realizaciones, el tratamiento tiene como resultado un descenso de la frecuencia de los eventos de ingesta compulsiva o con atracón o la gravedad del evento de ingesta compulsiva o con atracón. En algunas realizaciones, el descenso de la puntuación BES, medida con respecto a la puntuación BES de partida o anterior es aproximadamente, al menos, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, o 60 %, o un intervalo definido por los valores citados. En algunas realizaciones, desciende significativamente la puntuación BES de 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 preguntas. En algunas realizaciones, el descenso de la puntuación BES para 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 preguntas, medidas con respecto a la puntuación BES de partida, o anterior, para el mismo número de preguntas es aproximadamente, o es al menos, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 %. En algunas realizaciones, la puntuación BES medida desciende de grave a moderada. En algunas realizaciones, la puntuación BES media desciende de grave a baja. En algunas realizaciones, la puntuación BES medida desciende de moderada a baja. En algunas realizaciones, la puntuación BES medida desciende por debajo del nivel de gravedad moderada ( $\geq 17$ ).

A lo largo de la presente divulgación, cuando se menciona un compuesto en particular por su nombre, por ejemplo bupropion o naltrexona, ha de entenderse que el alcance de la presente divulgación abarca sales farmacéuticamente aceptables.

Tal como se utiliza en el presente documento "mitigar" o "mitigación" el trastorno por atracón incluye la prevención o disminución de la cantidad de ganancia de peso asociada a la ingesta con atracón o con la administración de otra terapia de fármaco para el trastorno de ingesta por atracón. En algunas realizaciones, la mitigación se mide en relación con la reducción del número de eventos de ingesta con atracón. En algunas realizaciones, la mitigación se mide en relación con la reducción de la gravedad de los episodios de ingesta con atracón.

Tal como se utiliza en el presente documento "promoción" de la pérdida de peso incluye provocar la pérdida de peso en relación con el valor basal del peso durante al menos una porción del período de tratamiento. Esto incluye un individuo que gana inicialmente algo de peso pero que, durante el curso de tratamiento, pierde peso en relación con el valor basal antes del comienzo del tratamiento, así como individuos que vuelven a ganar una porción o todo el peso que se perdió al final del período de tratamiento. En una realización preferente, al final del período de tratamiento, el individuo ha perdido peso en relación con el valor basal. En una realización preferente, la mitigación de la ganancia de peso o promoción de la pérdida de peso en un paciente al que se administra naltrexona y bupropion es mayor que cuando no se administra ninguno o solo uno entre naltrexona o bupropion y, más preferentemente, se consigue al menos un efecto aditivo, o mejor que aditivo, o sinérgico de la administración de los dos compuestos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa una irritación significativa a un organismo al que se le administra y no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener según la experimentación de rutina. Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen clorhidrato de bupropion y clorhidrato de naltrexona.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención.

EJEMPLO 1

Se llevó a cabo un estudio de 24 semanas de naltrexona de liberación sostenida y bupropion de liberación sostenida para la reducción al mínimo de la ingesta con atracón en pacientes con un IMC  $\geq 27$  y  $\leq 43$  kg/m<sup>2</sup>. Los 25 pacientes tenían edades comprendidas entre 18 y 65 y presentaban un diagnóstico de depresión mayor, pero sin ninguna otra enfermedad médica o psiquiátrica grave. En la Tabla 1 se exponen los detalles de la historia de depresión mayor de todos los pacientes reclutados. TI como se utiliza en la Tabla 2, DT = desviación típica, <sup>a</sup> el episodio de depresión mayor de ese momento era el primero para el paciente, <sup>b</sup> los pacientes habían tenido múltiples episodios de depresión mayor, pero se desconocía el número total y <sup>c</sup> Edad del primer diagnóstico de depresión, n = 24.

Tabla 1

| Número total de episodios de depresión mayor    | n=25          |
|---|---------------|
| 01 <sup>a</sup>                                 | 9 (36,0 %)    |
| 02  | 4 (16,0 %)    |
| 03  | 2 (8,0 %)     |
| 04  | 4 (16,0 %)    |
| 05  | 2 (8,0 %)     |
| 06  | 1 (4,0 %)     |
| 08  | 1 (4,0 %)     |
| Desconocido <sup>b</sup>                        | 2 (8,0 %)     |
| Edad del primer diagnóstico de depresión (años) | n=24          |
| Media (desviación típica)                       | 35,29 (16,11) |
| Mediana   | 40,50         |

|   |               |
|---|---------------|
| Intervalo (mínimo, máximo)                                    | 5,00, 56,00   |
| <b>Características del episodio actual de depresión mayor</b> | n=25          |
| Características atípicas                                      | 13 (52,0%)    |
| Características de melancolía                                 | 12 (48,0%)    |
| Otras características   | 0             |
| <b>Paciente con una historia psiquiátrica adicional</b>       | n=25          |
| Si  | 21 (84,0%)    |
| No  | 4 (16,0%)     |
| <b>Duración del episodio actual (meses)</b>                   | n=25          |
| Media (desviación típica)                                     | 10,20 (13,98) |
| Mediana   | 6,00          |
| Intervalo (mínimo, máximo)                                    | 2,00, 72,00   |

5 Todos los pacientes estaban experimentando en ese momento un episodio de depresión mayor cuando se inició el estudio. Por tanto, los pacientes que informaron de un 1 episodio de depresión mayor experimentaban en ese momento su primer episodio de depresión mayor. Los pacientes con un número desconocido de episodios de depresión mayor registraron en el informe múltiples episodios pero el número total era desconocido.

10 Se llevó a cabo el estudio durante hasta 24 semanas. Las primeras cuatro semanas se consideraron el período de valoración y las siguientes 20 semanas, el período de mantenimiento. Durante la primera semana, los pacientes tomaron un comprimido (8 mg de naltrexona de liberación sostenida y 90 mg de bupropion de liberación sostenida) por la mañana. Durante la segunda semana, los pacientes tomaron un comprimido por la mañana y un comprimido por la tarde. Los pacientes tomaron dos comprimidos por la mañana y un comprimido por la tarde en la tercera semana. Durante la cuarta semana, los pacientes tomaron dos comprimidos por la mañana y dos comprimidos por la tarde. Se separaron las dosis dobles diarias al menos 8 horas. Durante el período de mantenimiento de 20 semanas tras el período de valoración, los pacientes tomaron dos comprimidos dos veces al día con la comida. Asimismo, los  
15 pacientes participaron en una terapia auxiliar que incluyó reuniones con el personal del estudio; instrucciones sobre la dieta, consejos sobre la modificación de la conducta de la dieta y prescripción de ejercicio.

20 Cada uno de los pacientes completó una lista de BES en el momento basal (Día 1) y en las semanas 4, 8, 12 y 24 (o al terminar prematuramente). La Escala de Atracón Alimentario (BES) es una lista de autoevaluación de 16 artículos diseñada para evaluar los diferentes niveles de gravedad del trastorno por atracón. Gormally, et al., The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addict Behav.* 1982; 7(1) páginas 47-55. Se dio instrucciones a todos los pacientes para que leyeran todos los supuestos de cada grupo de la lista y pusieran una marca a continuación del supuesto que mejor describía su conducta alimentaria. La puntuación total BES es la suma de los 16 artículos y oscila entre 0 y 46. Una puntuación total BES de  $\geq 17$  indica un grado de gravedad al menos moderado.

25 La escala BES de 16 artículos evaluó los diferentes niveles de conducta con ingesta con atracón durante el estudio. En el reconocimiento, 18 de los 25 pacientes reclutados presentaron una historia de trastorno por atracón. La puntuación total de la media de la puntuación BES para todo el análisis se estableció en 28,74 y la mediana fue 31,00 en el momento basal. En la semana 12 (última observación realizada), la puntuación total BES media fue 13,95, con un descenso medio con respecto al valor basal de 14,67. En la semana 24 (última observación realizada), la puntuación BES total media fue 12,57, con un descenso medio con respecto al valor basal de 16,05. Las puntuaciones BES medias tanto en la Semana 12 como en la Semana 24 (última observación realizada) descendieron con respecto al valor basal por debajo del nivel de gravedad moderada ( $\geq 17$ ) de ingesta con atracón.

35 Otras mediciones de la eficacia fueron: cambio de la circunferencia de la cintura; niveles de leptina y grelina; niveles de cortisol salival, seguridad y tolerancia. Se utilizaron los episodios adversos y los signos vitales (presión arterial sistólica y diastólica y pulso) para llevar un seguimiento de la seguridad y tolerancia. A excepción de los cambios en la circunferencia de la cintura y el cortisol salivar, las mediciones secundarias indicaron un cambio generalmente uniforme. La ausencia de efecto del tratamiento en la circunferencia de la cintura y los niveles de cortisol salival puede deberse al reducido tamaño de la muestra o la alta variabilidad de estas mediciones.

40 En la Tabla 2 se detalla la puntuación BES total en el momento basal, a las 12 semanas, a las 24 semanas (última observación realizada) y el cambio con respecto al valor basal a las 12 y 24 semanas. Tal como se emplea en la Tabla 2, BES = Escala de Atracón alimentario; IC = intervalo de confianza; LOCF = última observación realizada; y DT = Desviación típica. El criterio de valoración es Semana 12, Semana 24 o la última medida no omitida antes de la Semana 12 o la Semana 24 para el análisis la Semana 12 o la Semana 24, respectivamente. Se calcularon pruebas T para evaluar si el cambio con respecto al valor basal era estadísticamente significativo o no a partir de cero, registrándose un IC de 95 %. Los resultados se basaron en el método de última observación realizada. Cuando se omitió  $< 20$  % de las puntuaciones de los artículos de la escala, se atribuyó la puntuación total de la escala multiplicando el promedio de la puntuación de los artículos de la escala no omitidos por el número total de puntuaciones de artículos de la escala posibles. Cuando se omitió  $\geq 20$  % de las puntuaciones de los artículos de la escala, se ajustó la puntuación total de la escala a lo omitido. El conjunto de análisis completo incluyó todos los  
45  
50 pacientes que recibieron el fármaco de estudio, que tenían una medición en el momento basal y que tenían al menos

una medida de la puntuación total según la escala de depresión Montgomery-Asberg después del momento basal mientras estaban en el estudio del fármaco.

Tabla 2

| Momento  | Puntuación BES Total    |
|--|-------------------------|
| <b>Valor basal</b>                                   | n=23                    |
| Media (desviación típica)                            | 28,74 (8,70)            |
| Mediana (rango)                                      | 31,00 (8,00 a 41,00)    |
| 95 % de intervalo de confianza (inferior, superior)  | (24,98, 32,50)          |
| <b>Semana 12</b>                                     | n=21                    |
| Media (desviación típica)                            | 13,95 (10,62)           |
| Mediana (rango)                                      | 16,00 (0,00 a 35,00)    |
| 95% de intervalo de confianza (inferior, superior)   | (9,12, 18,79)           |
| <b>Semana 12: Cambio de valor basal</b>              | n=21                    |
| Media (desviación típica)                            | -14,67 (9,98)           |
| Mediana (rango)                                      | -12,00 (-35,00 a -3,00) |
| 95 % de intervalo de confianza (inferior, superior)  | (-19,21, -10,12)        |
| valor p  | <0,001                  |
| <b>Semana 24</b>                                     | n=21                    |
| Media (Desviación Estándar)                          | 12,57 (10,83)           |
| Mediana (rango)                                      | 9,00 (0,00 a 35,00)     |
| 95% de Intervalo de Confidencia (inferior, superior) | (7,64, 17,50)           |
| <b>Semana 24: Cambio de valor basal</b>              | n=21                    |
| Media (desviación típica)                            | -16,05 (9,62)           |
| Mediana (rango)                                      | -16,00 (-35,00 a -2,00) |
| 95 % de intervalo de confianza (inferior, superior)  | (-20,43, -11,67)        |
| valor p  | <0,001                  |

5 Hubo una serie de cambios en las respuestas de la escala BES para cada una de las 16 preguntas durante un período de 24 semanas. Las respuestas para cada una de las preguntas de la escala BES indicaron que se había mitigado la conducta de ingesta con atracón mediante la administración de naltrexona y bupropion en el curso del período de valoración y el período de mantenimiento.

10 EJEMPLO 2

Se proporciona un estudio de naltrexona de liberación sostenida y bupropion de liberación sostenida para el tratamiento trastorno de ingesta compulsiva o por atracón. Se identifica a los pacientes por haber experimentado una conducta de ingesta compulsiva o de atracón basándose en la lista de la Escala de Atracón Alimentario ("BES") o una medida de diagnóstico equivalente (p.ej., una evaluación profesional). Se mide la gravedad de la conducta de ingesta compulsiva o con atracón según la gravedad de los episodios individuales y/o la frecuencia de dichos episodios. Asimismo, se identifica a los pacientes por tener un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Los pacientes no se limitan sobre la base del género o la raza.

20 Se proporciona a los pacientes una dosis oral de 8 mg de naltrexona de liberación sostenida y 90 mg de bupropion de liberación sostenida al día durante 1 semana, 16 mg de naltrexona de liberación sostenida y 180 mg de bupropion de liberación sostenida al día durante la segunda semana, 24 mg de naltrexona de liberación sostenida y 270 mg de bupropion de liberación sostenida al día durante la tercera semana y 32 mg de naltrexona de liberación sostenida y 360 mg de bupropion de liberación sostenida al día, a continuación, durante el curso del estudio.

25 Se obtiene una puntuación BES basal o equivalente antes de comenzar el tratamiento y al menos una vez más al menos a la semana del tratamiento. Los pacientes presentan una significativa reducción de una o más de las mediciones de la conducta de ingesta por atracón y/o compulsiva según la escala BES o equivalente tras el tratamiento en comparación con el valor basal y/o una o más puntuaciones BES o equivalente durante el tratamiento.

30 EJEMPLO 3

35 En otro estudio, se identifica a los pacientes de la misma manera que en el Ejemplo 2. Se divide a los pacientes en dos grupos. Se proporciona al Grupo 1 una dosis oral de naltrexona de liberación sostenida y una dosis oral de bupropion de liberación sostenida de la misma manera y a lo largo del mismo período de tratamiento que se ha descrito en el Ejemplo 2. Se administra al Grupo 2 placebo de la misma manera que las dosis orales proporcionadas en el Grupo 1. Tanto el Grupo 1 como el Grupo 2 participan en el estudio durante el mismo período de tratamiento.

40

Se obtiene una puntuación BES basal o equivalente antes de comenzar el tratamiento y al menos una vez más al cabo de al menos una semana de tratamiento. Los pacientes que reciben tratamiento con naltrexona/bupropion presentan una significativa reducción de una o más de las mediciones de la conducta de ingesta con atracón y/o compulsiva, según se mide con una escala BES o equivalente en comparación con el valor basal y/o una o más puntuaciones BES anteriores o equivalente durante el tratamiento, así como en comparación con grupo de tratamiento con placebo en el momento basal y/o en uno o más momentos durante el tratamiento.

EJEMPLO 4

En otro estudio, se identifica a los pacientes por haber experimentado una conducta de ingesta con atracón o compulsiva con la lista de la escala BES o equivalente, tal como se ha descrito en el Ejemplo 2. Se identifica también a los pacientes por tener un IMC inicial  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> y por presentar uno o más factores de riesgo, incluyendo diabetes, dislipidemia o hipertensión. Los pacientes no se limitan sobre la base de la raza o el género. Se proporciona a los pacientes una forma farmacéutica oral de naltrexona de liberación sostenida una dosis oral de bupropion de liberación sostenida con la misma posología, de la misma manera y durante el mismo período de tratamiento que se ha descrito en el Ejemplo 2.

Se obtiene una puntuación BES basal o equivalente antes de comenzar el tratamiento y al menos una vez más después de al menos a la semana de tratamiento. Los pacientes presentan una significativa reducción de una o más de las mediciones de la conducta de ingesta con atracón y/o compulsiva según se mide por la escala BES o equivalente tras el tratamiento en comparación con el valor basal y/o una o más puntuaciones BES anteriores o equivalente durante el tratamiento.

EJEMPLO 5

En otro estudio se identifica a los pacientes de la misma manera que en el Ejemplo 4. Se divide a los pacientes en dos grupos. Se proporciona al Grupo 1 una dosis oral de naltrexona de liberación sostenida y una dosis oral de bupropion de liberación sostenida de la misma manera que y durante el mismo período de tratamiento que se ha descrito en el Ejemplo 2. Se proporciona al Grupo 2 placebo para su administración durante el mismo período de tratamiento y de la misma manera que las dosis orales proporcionadas en el Grupo 1. Tanto el Grupo 1 como el Grupo 2 participan en el segundo estudio durante el mismo período de tratamiento.

Se obtiene una puntuación BES basal o equivalente antes de comenzar el tratamiento y al menos una vez más después de al menos una semana de tratamiento. Los pacientes que reciben naltrexona/bupropion presentan una significativa reducción de una o más de las mediciones de la conducta de ingesta con atracón y/o compulsiva según la medición BES o equivalente en comparación con el valor basal y/o una o más puntuaciones BES anteriores o equivalente durante el tratamiento, así como en comparación con el grupo de tratamiento placebo en el momento basal y/o en uno o más momentos durante el tratamiento.

EJEMPLO 6

En otro estudio, se identifica a los pacientes por haber experimentado una conducta de ingesta con atracón o compulsiva con la lista de la escala BES o equivalente, tal como se ha descrito en el Ejemplo 2. Se identifica también a los pacientes por tener un IMC inicial  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>. Los pacientes no se limitan sobre la base de la raza o el género. Se divide a los pacientes en dos grupos. El Grupo 1 incluye pacientes que padecen depresión o un trastorno relacionado con depresión. El Grupo 2 incluye pacientes sin depresión o un trastorno relacionado con depresión. Se proporciona a los pacientes en el Grupo 1 y el Grupo 2 una forma farmacéutica oral de naltrexona de liberación sostenida y una dosis oral de bupropion de liberación sostenida en la misma dosis, de la misma manera y durante el mismo período de tiempo que se ha descrito en el Ejemplo 2.

Se obtiene una puntuación BES basal o equivalente antes de comenzar el tratamiento y al menos una más después de una semana de tratamiento. Los pacientes tanto del Grupo 1 como el Grupo 2 presentan una significativa reducción de una o más de las mediciones de la conducta de ingesta con atracón y/o compulsiva según la medición BES o equivalente tras el tratamiento en comparación con el valor basal y/o una o más puntuaciones BES anteriores o equivalente durante el tratamiento.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende bupropion o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de ingesta con atracón o compulsiva.
2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además: dar instrucciones al paciente para la administración diaria de la cantidad terapéuticamente eficaz.
- 10 3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el índice de masa corporal del paciente es superior o igual a 25 kg/m<sup>2</sup>.
- 15 4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el paciente no padece un trastorno depresivo mayor.
5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que comprende además la identificación del paciente como alguien que padece un trastorno depresivo mayor.
- 20 6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el paciente no padece un trastorno bipolar.
- 25 7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 4 mg a 50 mg al día y la cantidad terapéuticamente eficaz de bupropion o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 30 mg a 500 mg al día.
- 30 8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el paciente es de sexo femenino.
- 35 9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde se reduce en al menos un 5 % un síntoma o una medición de la conducta de ingesta con atracón o compulsiva.
10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el síntoma o la medición reducidos son la intensidad de los episodios de ingesta con atracón o ingesta compulsiva.
- 40 11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el síntoma o la medición reducidos son la frecuencia de eventos de ingesta con atracón o ingesta compulsiva.
12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la conducta de ingesta con atracón o compulsiva del paciente se mide utilizando la Escala de Atracón Alimentaria antes de que se inicie el tratamiento, y al menos una vez después de iniciar el tratamiento.
- 45 13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el valor de la Escala de Atracón Alimentaria antes de iniciar el tratamiento se reduce en al menos 10 tras el tratamiento o se reduce a menos de 17 tras el tratamiento.
- 50 14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el paciente es identificado como una persona que padece o que está en riesgo de padecer un trastorno de ingesta con atracón o un trastorno de ingesta compulsiva mediante la aplicación de la lista de la Escala de Atracón Alimentaria.
- 55 15. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que comprende además:  
la identificación de un paciente que padece o está en riesgo de padecer un trastorno de ingesta con atracón o de ingesta compulsiva aplicando la lista de la Escala de Atracón Alimentaria, teniendo el paciente un índice de masa corporal (IMC) superior o igual a 27 kg/m<sup>2</sup>; y la administración al paciente de 16 mg de naltrexona de liberación sostenida y 180 mg de bupropion de liberación sostenida dos veces al día durante un período de tratamiento de más de 4 semanas.