

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 494**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/5575** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2012 E 15180363 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 2982373**

54 Título: **Métodos y composiciones para reducir la grasa corporal**

30 Prioridad:

**19.01.2011 US 201161434337 P**

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

**25.10.2018**

73 Titular/es:

**TOPOKINE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
241 Nahanton Street  
Newton, MA 02459, US**

72 Inventor/es:

**KALAYOGLU, MURAT. V**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 687 494 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 y composiciones para reducir la grasa corporal

## 5 Referencia a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reclama prioridad a tenor de 35 U.S.C. § 119(e) sobre la solicitud de patente provisional U.S.S.N. 61/434,337, presentada el 19 de enero de 2011.

## 10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la obesidad.

## 15 Antecedentes de la invención

El síndrome metabólico, también conocido como síndrome metabólico X, síndrome cardiometabólico, síndrome X, y síndrome de resistencia a la insulina, es un grupo de trastornos médicos que, cuando se producen juntos, aumentan el riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular. Véase, por ejemplo, Alberti et al. *Circulation* 2009;120:1640-1645. El síndrome metabólico afecta a un 35-40 % de los adultos estadounidenses, y la prevalencia aumenta con la edad. Los trastornos principales asociados con, o utilizados en, el diagnóstico de síndrome metabólico incluyen, pero no están limitados a, obesidad, dislipidemia y patologías de la diabetes, y afecciones asociadas con estos trastornos, como los niveles elevados de glucosa e hipertensión.

25 La obesidad es un factor de riesgo para una amplia gama de enfermedades, por ejemplo, la diabetes de tipo 2, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, cáncer de mama y de colon, apnea del sueño, enfermedad de la vesícula biliar, enfermedad de reflujo gastroesofágico, enfermedad de hígado graso, gota y tromboembolias. La presión arterial, los niveles de azúcar en la sangre, los niveles de colesterol sérico, y los niveles de ácido úrico en suero son generalmente más altos en las personas obesas que en las de peso normal. A pesar de una mayor conciencia de estos riesgos para la salud, la prevalencia de la obesidad ha aumentado de manera constante durante décadas en muchos países industrializados. Como resultado, ha habido un considerable interés en las formas de reducir la obesidad.

35 El exceso de grasa corporal de los sujetos obesos se deposita normalmente en el tejido adiposo. Este tejido y su principal tipo de células, el adipocito, se han implicado en una amplia gama de enfermedades, por ejemplo, síndrome metabólico, diabetes tipo 2, aterosclerosis, hígado graso, fibrosis hepática, cáncer de mama, inflamación, depresión y demencia. El papel causal de tejido adiposo en estas enfermedades parece implicar mediadores tales como adiponectina, resistina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), proteína C-reactiva (CRP), fibrinógeno, inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), y/o proteína de unión en C-terminal (CtBP).  
40 Como resultado, el adipocito *per se*, en lugar de ser un mero almacén de calorías, desempeña un papel patogénico en muchas enfermedades y representa una diana para la intervención terapéutica.

Una serie de afecciones médicas se consideran causas de la obesidad o el excesos local de grasa corporal. Entre los ejemplos se incluyen obesidad inducida por fármacos, hipotiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, obesidad hipotalámica, enfermedad del ovario poliquístico, depresión, trastorno por atracón, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen, síndrome de Down, síndrome de Turner, deficiencia de la hormona del crecimiento, resistencia a la hormona de crecimiento, deficiencia de leptina o resistencia, lipodistrofia por VIH, y síndrome de Cushing y síndrome de pseudo-Cushing (*es decir*, síndrome característico del exceso de grasa corporal y otros hallazgos debido a niveles excesivos de corticosteroides endógenos o exógenos). Algunas de estas afecciones, por ejemplo, el síndrome de Cushing, el síndrome pseudo-Cushing y la lipodistrofia asociada al VIH, se asocian con otras características del síndrome metabólico, tales como la resistencia a la insulina y la dislipidemia.

Los medicamentos que se sabe que causan obesidad o exceso local de grasa corporal incluyen cortisol y análogos, otros corticosteroides, megace, sulfonilureas, antirretrovirales, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, anticonceptivos orales, insulina, risperidona, clozapina, y las tiazolidindionas. Algunos de estos medicamentos, por ejemplo, los corticosteroides y los antirretrovirales, se asocian con otras características del síndrome metabólico, tales como la resistencia a la insulina y la dislipidemia.

60 Los cambios en el estado hormonal, incluyendo los cambios fisiológicos, tales como el embarazo o la menopausia, pueden dar lugar a obesidad en un sujeto. Dejar de fumar habitualmente conduce al aumento de peso y la obesidad. Los traumatismos pueden favorecer la acumulación de exceso de grasa corporal en virtud de la inmovilidad o la falta de uso de una extremidad. Problemas similares pueden afectar a un sujeto inmóvil, tal como a un astronauta o a un sujeto postrado en la cama que está inmovilizado por un período prolongado de tiempo. Algunos tumores, por ejemplo, los lipomas, se caracterizan por acumulaciones de células de grasa que pueden ser susceptibles a métodos para reducir la grasa corporal. Incluso en ausencia de una patología subyacente, un sujeto puede tener

problemas estéticos por la grasa corporal. Estos, por lo general, se pueden atribuir a factores hereditarios o de constitución, la historia del desarrollo, la edad, el sexo, la dieta, el consumo de alcohol, u otros aspectos del estilo de vida.

5 Se han desarrollado una serie de métodos para reducir la obesidad. Es muy útil clasificar estos métodos como extractivos, metabólicos o adipolíticos. Los métodos extractivos, como la lipoplastia (por ejemplo, la liposucción) o escisión local, son métodos por los cuales se elimina la grasa físicamente de las áreas de interés. Estos métodos no parecen corregir otras características del síndrome metabólico. Son costosos y pueden implicar cicatrices, deformidad posquirúrgica o regresión, molestias, infección, y otras reacciones adversas.

10 En contraste con los métodos extractivos, los métodos metabólicos, que incluyen medicamentos, suplementos nutricionales, dispositivos, cirugía bariátrica, y ejercicio u otro tratamiento corporal, tratar de modificar el metabolismo del sujeto (por ejemplo, la ingesta de calorías, el gasto, o ambos) de tal manera que haya una pérdida neta de grasa en el sujeto. Una desventaja es la potencial pérdida concomitante de agua, hidratos de carbono, proteínas, vitaminas, minerales y otros nutrientes. Además, los medicamentos tradicionales de dieta pueden tener efectos secundarios no deseados, por ejemplo, palpitaciones, temblores, insomnio, y/o irritabilidad en un sujeto que utiliza estimulantes como supresores del apetito. Los inconvenientes de la cirugía se han mencionado anteriormente. A pesar del valor para la salud, los métodos metabólicos tradicionales de dieta y ejercicio no son prácticos para todo el mundo.

20 Los métodos adipolíticos apuntan a causar una rotura de los adipocitos y/o su contenido de lípidos. Por ejemplo, los depósitos de grasa pueden reducirse mediante la exposición a temperaturas frías o a desoxicolato, un solubilizante que lisa las membranas celulares y da como resultado necrosis local. Los inconvenientes de estos métodos pueden incluir falta de discriminación entre el tejido adiposo y otros tejidos cercanos, obstáculos para la liberación, que requiere agujas hipodérmicas o equipos especiales, y efectos adversos, tales como necrosis, inflamación y dolor.

25 La grasa circula en la sangre en diversas formas de lípidos y lipoproteínas. Las medidas habituales de la concentración de lípidos en la sangre incluyen triglicéridos séricos, colesterol total en suero, lipoproteínas séricas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas séricas de alta densidad (HDL). Estas concentraciones de lípidos están muy influenciadas por la dieta y el metabolismo.

30 La dislipidemia es una anomalía en uno o más niveles de lípidos o lipoproteínas en la sangre. La dislipidemia comprende uno o más de: niveles elevados de triglicéridos en suero, colesterol total elevado, lipoproteínas de baja densidad elevadas (LDL), lipoproteínas de alta densidad disminuidas (HDL) y/o distribución anormal de las lipoproteínas séricas, medida, por ejemplo, mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

35 Las elevaciones de la concentración de algunos lípidos, por ejemplo triglicéridos y/o colesterol LDL, son factores de riesgo para enfermedades como la aterosclerosis, las enfermedades coronaria, los accidentes cerebrovasculares, las enfermedades neurovasculares, la enfermedad vascular periférica y la diabetes. Por el contrario, los niveles anormalmente bajos de HDL están asociados con la enfermedad cardiovascular. Se han desarrollado numerosos medicamentos para el tratamiento de la dislipidemia, por ejemplo, mediante la reducción de las concentraciones de lípidos y/o de lipoproteínas. De estas, las "estatinas" o inhibidores de la HMG CoA reductasa, que disminuyen los niveles de LDL, son ejemplos bien conocidos. Sin embargo, para muchos pacientes, las terapias actualmente disponibles son insuficientes o inadecuadas, por ejemplo, debido a efectos secundarios tales como miopatía.

40 Las afecciones diabéticas incluyen diabetes mellitus y prediabetes. La diabetes mellitus, que comprende diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, es una afección caracterizada por hiperglucemia resultante de la incapacidad del cuerpo para utilizar la glucosa de la sangre para producir energía. La prediabetes es una afección en la que los niveles de glucosa en sangre son más altos de lo normal pero no lo suficientemente altos para un diagnóstico de diabetes; las personas con pre-diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Una característica frecuente de la diabetes tipo 2 y la prediabetes, la resistencia a la insulina, es un estado fisiológico en el que la insulina se vuelve menos eficaz en la reducción de los niveles de azúcar en sangre, lo que da lugar a niveles elevados de azúcar en sangre. La tolerancia alterada a la glucosa es una afección en la que la ingesta de glucosa (por ejemplo, por vía oral o por vía intravenosa) se traduce en niveles anormalmente elevados de azúcar en sangre. La tolerancia a la glucosa se puede medir, por ejemplo, mediante una exposición sistemática a una carga de glucosa oral (prueba de tolerancia oral a la glucosa). Las "complicaciones diabéticas" incluyen complicaciones crónicas y agudas de la diabetes. Las complicaciones crónicas incluyen aterosclerosis, accidente cerebrovascular, isquemia de miocardio, nefropatía, neuropatía periférica, retinopatía, infección, úlceras del pie, y la muerte. Las complicaciones agudas incluyen acidosis metabólica, estado hiperosmolar no cetónico, depleción de volumen, coma y muerte.

45 La reducción local del tejido adiposo no trata la dislipidemia ni la diabetes. Incluso la literatura revisada por expertos ha expresado su preocupación de que la lisis de los adipocitos podría volcar lípidos en el torrente sanguíneo y, por lo tanto, aumentar las concentraciones de lípidos en suero. Véase, por ejemplo, Klein et al, Lasers Surg Med 2009;41:785-790. En un ensayo clínico, la reducción local de grasa del flanco mediante criolipólisis no causó ningún cambio en los triglicéridos séricos, el colesterol total ni los niveles de LDL, HDL. Véase Klein et al, Lasers Surg Med 2009;41:785-790. Del mismo modo, la reducción local de grasa de la cadera mediante lipólisis láser no causó ningún

cambio en estos parámetros. Véase, por ejemplo, Mordon et al, J Cosmet Laser Ther 2009;11:74-74. Además, la extirpación quirúrgica de la grasa subcutánea en hámsteres aumentó los niveles de triglicéridos en suero y la resistencia a la insulina debido a la deposición compensatoria n de grasa intraabdominal. Véase, por ejemplo, Weber et al, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000;279:R936-943. Incluso la lipectomía de gran volumen, que es distinta de la reducción de grasa local, no provoca de forma consistente una reducción en los lípidos del suero o de glucosa en suero. En un informe, 9 de 10 pacientes que se sometieron a una lipectomía de gran volumen mostraron una reducción del colesterol total en suero, pero no una reducción de los triglicéridos ni de la relación HDL:LDL. Véase, por ejemplo, Baxter, Aesthet Surg J 1997; 17:213-215. La lipectomía quirúrgica en ratas Zucker mostró las reducciones media de triglicéridos séricos del colesterol total, pero no reducciones en la glucosa sérica. Véase, por ejemplo, Liszka et al, Plast Reconstr Surg 1998;102:1122-1127.

Incluso el tratamiento médico sistémico para la pérdida de peso no se traduce necesariamente en beneficios absolutos en los lípidos o la glucosa en suero. Un ensayo controlado aleatorizado fundamental estudió los efectos de dos años de tratamiento sistémico con orlistat en adultos obesos. Véase Davidson et al, JAMA 1999;281:235-243. Después de dos años, los sujetos asignados al azar a orlistat 120 mg tres veces al día perdieron 8,8 % del peso corporal inicial, frente al 5,8 % en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, esta pérdida de peso no se acompañó de ninguna mejora absoluta en los lípidos en suero o la glucosa en suero.

Por tanto, existe la necesidad de nuevos enfoques que incluyan nuevos métodos y composiciones para el tratamiento y/o la prevención del síndrome metabólico y afecciones asociadas, por ejemplo, el tratamiento o la prevención de la obesidad, la dislipidemia y/o afecciones diabéticas, en un sujeto que lo necesite. Estos enfoques pueden incluir la reducción de la grasa y/o los adipocitos en el sujeto y, opcionalmente, también la reducción de los niveles de lípidos séricos no deseados y/o glucosa en suero en el torrente sanguíneo.

El documento US 2004/0023954 describe derivados de 9,11-cicloendoperóxido de análogos de prostaglandinas biológicamente activos y, en particular, los fármacos hipotensores oculares bimatoprost, latanoprost, unoprostone, travaprost y prostaglandina H2 1-etanolamida o análogos estructurales estrechamente relacionados, como profármacos que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para proporcionar análogos de prostaglandina que son capaces de proporcionar concentraciones oculares sostenidas y otras concentraciones in vivo del fármaco respectivo.

El documento US 2010/0105771 se refiere a nuevas sales de prostaglandinas de aminoácidos, también de ácido libre de bimatoprost, y métodos de fabricación y uso de las mismas.

Sumario de la invención

La presente invención surge en parte de un nuevo hallazgo de que la administración sistémica de ciertas prostaglandinas de la serie F a sujetos obesos, dislipidémicos y/o diabéticos tiene un efecto beneficioso sobre los sujetos. Los efectos observados en los sujetos tratados sistémicamente con tales prostaglandinas incluyen reducción de la obesidad, reducción del aumento de peso, reducción de los triglicéridos en suero, reducción de las LDL en suero, incremento de las HDL en suero, reducción de la glucosa en suero, y/o mejora de la tolerancia a la glucosa.

La presente invención también surge de la observación de que la administración sistémica de ciertos compuestos de prostaglandinas de serie F a sujetos obesos reduce el peso del sujeto y/o reduce la ganancia de peso en dichos sujetos.

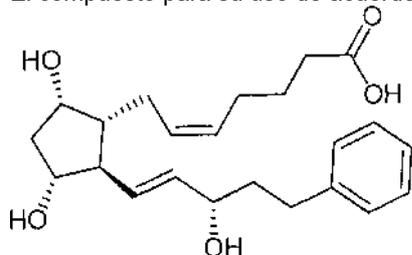
La presente invención también se deriva de la identificación de ciertas especies particularmente útiles de entre los géneros de las prostaglandinas de la serie F para los fines de la invención.

La patente de Estados Unidos n.º 7,666.912 (equivalente a US 2008/015257) contempla que la administración tópica no sistémica, subcutánea, intramuscular e intralesional de ciertas prostaglandinas, por ejemplo, bimatoprost, latanoprost, y travaprost, reduciría localmente la grasa en un sujeto en el sitio de administración. Por ejemplo, los ejemplos de la patente de Estados Unidos 7.666.912 contemplan la aplicación transdérmica no sistémica de bimatoprost a concentraciones de 0,003 %, 0,03 %, o 0,3 %, que reduciría de forma local la grasa en un sujeto en el sitio de administración. El inventor ha descubierto ahora que, mientras que un 0,3 % de bimatoprost tópico reduce localmente la grasa subcutánea en un sujeto, el éster isopropílico y el ácido libre de bimatoprost son significativamente más efectivos en la reducción de la grasa subcutánea. El inventor ha descubierto además que la administración transdérmica de bimatoprost al 0,3 % no tiene ningún efecto sobre la reducción sistémica de grasa, mientras que el correspondiente ácido libre y éster isopropílico tienen efectos sistémicos espectaculares ya reducción sistémica de grasa. El inventor ha descubierto también que incluso dosis más altas, por ejemplo, dosis de 0,7 % de latanoprost, pueden ser deseables con el fin de obtener efectos sistémicos por vía transdérmica. Además, el inventor descubrió que ni la administración subcutánea ni la intraperitoneal de bimatoprost tenía ningún efecto significativo sobre la reducción de grasa. El inventor contempla que los beneficios observados de la administración transdérmica se pueden observar de manera similar si se administra una formulación de liberación prolongada, como una liberación controlada o sostenida, para la administración oral o subcutánea. Se contemplan otras vías de

administración para varias formulaciones de liberación prolongada. Estos resultados y observaciones, que son la base para la presente invención, son, de hecho, sorprendentes e inesperadas, especialmente teniendo en cuenta la patente de Estados Unidos 7.666.912 que disuade de la administración sistémica de tales compuestos.

- 5 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que el compuesto es ácido libre de bimatoprost o una sal farmacéuticamente aceptable, en el que el compuesto se proporciona en una formulación para la administración transdérmica.

El compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención es:



10

también denominado en el presente documento 17-fenil trinor prostaglandina F2 $\alpha$  o ácido libre de bimatoprost.

- 15 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto, composiciones, compuestos para su uso en el tratamiento de la obesidad en los que el compuesto es ácido libre de bimatoprost o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se describe en el presente documento, el sujeto tiene obesidad, pero no padece síndrome metabólico.

Como se describe en el presente documento, el método de tratamiento de la obesidad comprende la reducción de los adipocitos. Como se describe en el presente documento, el sujeto también padece o es propenso a padecer una enfermedad relacionada con los adipocitos. Como se describe en el presente documento, la enfermedad relacionada con los adipocitos se selecciona entre el grupo que consiste en síndrome metabólico, exceso de grasa corporal (por ejemplo, sobrepeso, obesidad), dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 2), aterosclerosis, enfermedad vascular, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad del hígado graso, fibrosis hepática, pancreatitis, cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de esófago), inflamación o enfermedad inflamatoria, depresión y demencia. Como se describe en el presente documento, la enfermedad relacionada con los adipocitos se selecciona entre el grupo que consiste en síndrome metabólico, diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 2), enfermedad hepática, aterosclerosis, enfermedad del hígado graso, fibrosis hepática, cáncer de mama, cáncer de colon, inflamación o enfermedad inflamatoria, depresión y demencia.

30

## Definiciones

### Definiciones químicas

35

Las definiciones de grupos funcionales y términos químicos específicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos de la versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75<sup>a</sup> Ed., Cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en la misma. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicas y la reactividad, se describen en *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>a</sup> Edición, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

45

Ciertos compuestos, como se describe en el presente documento, pueden comprender uno o más centros asimétricos, y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden estar en la forma de un enantiómero individual, diastereómero o isómero geométrico, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. En ciertas realizaciones, los compuestos como se describe en el presente documento son compuestos enantiopuros. En ciertas otras realizaciones, se proporcionan mezclas de estereoisómeros.

50

Además, ciertos compuestos, como se describe en el presente documento, pueden tener uno o más dobles enlaces que pueden existir ya sea como el isómero *cis* o *trans*, o el isómero E o Z, a menos que se indique lo contrario. La invención abarca además los compuestos como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros y, como alternativa, como mezclas de varios isómeros, por ejemplo, mezclas racémicas de isómeros E/Z o mezclas enriquecidas en un isómero E/Z.

55

Los términos "enantioméricamente enriquecido", "enantioméricamente puro" y "no racémico", como se usa indistintamente en este documento, se refieren a composiciones en las que el porcentaje en peso de un enantiómero es mayor que la cantidad de dicho enantiómero en una mezcla control de la composición racémica (por ejemplo, mayor que 1:1 en peso). Por ejemplo, una preparación enantioméricamente enriquecida del enantiómero (S) significa una preparación del compuesto que tiene más del 50 % en peso del enantiómero (S) en relación con el enantiómero (R), más preferiblemente al menos el 75 % en peso, e incluso más preferiblemente al menos el 80 % en peso. En algunas realizaciones, el enriquecimiento puede ser mucho mayor que 80 % en peso, lo que proporciona una preparación "sustancialmente enantioméricamente enriquecida", "sustancialmente enantioméricamente pura" o "sustancialmente no racémica", que se refiere a las preparaciones de composiciones que tienen al menos 85 % en peso de un enantiómero con respecto al otro enantiómero, más preferiblemente al menos 90 % en peso, e incluso más preferiblemente al menos 95 % en peso. En realizaciones preferidas, la composición enantioméricamente enriquecida tiene una potencia mayor con respecto a la utilidad terapéutica por unidad de masa con respecto a la mezcla racémica de esa composición. Los enantiómeros se pueden aislar de mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo cromatografía quiral líquida de alta presión (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o los enantiómeros preferidos se pueden preparar mediante síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

#### Otras definiciones

Como se usa en el presente documento, los términos "sal", "sal aceptable" o "sal farmacéuticamente aceptable" hacen referencia a las sales que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que son proporcionales a una razonable proporción de beneficios/riesgos. En la técnica se conocen bien sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1 – -19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros procedimientos usados en la técnica, tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos, de amonio y sales de N<sup>+</sup>(alquilo C<sub>1-4</sub>). Sales de metales alcalinos o alcalino térreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, cationes de amonio, de amonio cuaternario y de amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

El "síndrome metabólico" es una combinación de trastornos médicos que, cuando se presentan juntos, aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes. Una declaración científica conjunta reciente (Alberti, citado anteriormente) requiere la presencia de al menos 3 de los 5 hallazgos siguientes: circunferencia de la cintura elevada (la definición varía según el país), triglicéridos elevados (mayores o iguales a 150 mg/dl), HDL reducido (por debajo de 40 mg/dl en hombres o por debajo de 50 mg/dl en mujeres), presión arterial elevada (sistólica mayor o igual a 130 mm y/o diastólica mayor o igual a 85 mm de Hg) y glucosa en ayunas elevada (mayor o igual a 100 mg/dl). Los trastornos principales asociados a o utilizados en el diagnóstico del síndrome metabólico incluyen, pero no están limitados a, obesidad, dislipidemia y afecciones diabéticas y afecciones asociadas a estos trastornos, tales como niveles elevados de glucosa e hipertensión.

Tal como se usa en el presente documento, un "individuo" o "sujeto" al que se contempla la administración incluye, pero no se limita a, seres humanos (*es decir*, un hombre o mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, niño, adolescente) o sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)), otros primates (por ejemplo, macacos rhesus, monos) y mamíferos comercialmente relevantes, tales como vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros. En cualquier aspecto y/o realización de la invención, el sujeto es un sujeto humano.

Como se usan en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz", "una cantidad suficiente" o "cantidad suficiente" de un compuesto significa el nivel, la cantidad o la

concentración del compuesto necesarios para el tratamiento o la prevención de la obesidad y/o un trastorno asociado a la obesidad, o para el tratamiento o la prevención de un parámetro particular (por ejemplo, peso corporal, grasa corporal, adipocitos, lípidos o concentraciones de glucosa en la sangre) en el cuerpo de un sujeto, sin provocar efectos secundarios negativos o adversos significativos para el cuerpo o el tejido tratados. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejore la terapia global, reduzca o evite los síntomas o las causas de la obesidad y/o un trastorno asociado a la obesidad, o potencie la eficacia terapéutica de otro agente terapéuticamente activo.

Tal como se utiliza en el presente documento, una "concentración terapéuticamente eficaz" se refiere a la concentración por ejemplo,  $\mu\text{g/ml}$  de un compuesto, o un metabolito activo del mismo, en la sangre de un sujeto dentro del intervalo terapéutico. El "intervalo terapéutico" se refiere a la concentración por encima de la concentración mínima eficaz (es decir, el nivel requerido de un compuesto necesario para el efecto terapéutico) y por debajo de la concentración mínima eficaz para efectos adversos (es decir, el nivel tóxico del compuesto).

Tal como se usa en el presente documento, los términos "reducir", "reducción", "que reduce", "inferior", o "disminución" significa disminuir o reducir el volumen, tamaño, masa, volumen, densidad, cantidad y/o la cantidad de una sustancia (por ejemplo, peso corporal, grasa corporal, tamaño de los adipocitos, número de adipocitos, volumen de tejido adiposo, espesor del tejido adiposo, concentración de lípidos, concentración de glucosa) en el cuerpo de un sujeto.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "eliminar" significa eliminar completamente cualquier volumen, tamaño, masa, volumen, densidad, cantidad, y/o la cantidad de una sustancia no querida o indeseada (por ejemplo, exceso de peso corporal, exceso de grasa corporal, exceso de adipocitos, exceso de tejido adiposo, concentración elevada de lípidos, concentración elevada de glucosa) en el cuerpo de un sujeto.

Como se usan en el presente documento, "padecer", "padece" o "que padece" se refieren a un sujeto que tiene obesidad y/o un trastorno asociado a la obesidad. Como se usa en el presente documento, "propenso a padecer" se refiere a un sujeto que no ha recibido un diagnóstico de obesidad y/o de un trastorno asociado a la obesidad por parte de un médico, pero tiene una predisposición (por ejemplo, predisposición genética y/o fisiológica) o presenta signos o síntomas de obesidad y/o un trastorno asociado a la obesidad.

Como se usan en el presente documento y salvo que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "trata" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras un sujeto padece obesidad y/o un trastorno asociado a la obesidad, lo que reduce la gravedad de la obesidad y/o un trastorno asociado a la obesidad, o retarda o ralentiza la progresión de la obesidad y/o un trastorno asociado a la obesidad.

Como se usan en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, los términos "prevenir", "previene" y "prevención" contemplan una acción que se produce antes de que un sujeto comience a padecer obesidad y/o un trastorno asociado a la obesidad, que inhibe o reduce la gravedad de la obesidad y/o un trastorno asociado a la obesidad.

#### Breve descripción de los dibujos

La *figura 1* representa un ensayo aleatorizado, controlado, de dosis repetidas y de 4 semanas de duración llevado a cabo en ratones (*db/db*), que son defectuosos para el receptor de leptina (Jackson Laboratories). Estos ratones son genéticamente obesos, dislipidémicos y diabéticos. Los ratones se obtuvieron de Jackson Laboratories y se les aclimató a la instalación. Aproximadamente a las 5 semanas de edad, los ratones fueron asignados al azar de forma prospectiva a grupos asignados a las condiciones de tratamiento que se muestran en la Figura 1. Los tratamientos tópicos se aplicaron como una película fina sobre la piel del flanco derecho y sin vendajes oclusivos; también se administraron inyecciones subcutáneas en el flanco derecho. Se sometió a observación a los ratones de su estado y se les pesó diariamente. Se les alojó en la misma habitación, en 11 jaulas según el grupo, y se les alimentó *ad libitum*. Se tomaron muestras del tejido de la piel y se analizaron los lípidos en suero el día 28. El tejido se fijó en formalina y se tiñó con hematoxilina y eosina.

La *figura 2* muestra la ganancia media de peso de los ratones tratados en la Figura 1 para los días 0 a 28, por grupo. Los animales tratados con vehículo solo (Grupos 1 y 2) mostraron una cantidad esperada de aumento de peso para la cepa (datos normativos, Jackson Laboratories). El éster isopropílico de bimatoprost (BIE) por vía transdérmica y el ácido libre de bimatoprost (BFA) redujeron significativamente el aumento de peso y de una manera dependiente de la dosis, pero el bimatoprost tópico no lo hizo. El BIE subcutáneo, el BFA subcutáneo, y el BFA intraperitoneal no tuvieron un efecto significativo sobre el aumento de peso.

La *figura 3* muestra secciones histológicas representativas de la piel y de grasa subcutánea de flancos de animales sin tratar (izquierda) y tratados (derecha) asignados a vehículo solo (Grupo 1), bimatoprost tópico al 0,3 % (grupo 4), y BIE tópico al 0,3 % (Grupo 11). Todas las secciones se muestran con el mismo aumento (barra de escala en la parte superior derecha = 640 micrómetros). La superficie de la piel está orientada hacia la parte superior y a la izquierda de cada panel. Las flechas en cada sección denotan el panículo carnoso, una capa anatómica que separa

la primera capa de grasa subdérmica de la grasa más profunda subpanicular (artefacto separación que habitualmente se ve en zonas profundas para el panículo y no es un proceso *in vivo*).

5 La *figura 4* muestra las concentraciones medias de lípidos en suero en ayunas para cada grupo (día 28), expresadas como un porcentaje de reducción con respecto al control (grupo 1).

La *figura 5* representa los resultados de triglicéridos y colesterol total (mg/dl) para las condiciones de tratamiento tópico de la *figura 4* como sigue: Grupo 1 = C, 3 = D, 4 = E, 5 = F, 6 = G, 10 = H, 11 = I.

10 Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

La presente invención describe usos de ácido libre de bimatoprost, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento, para reducir o eliminar por completo, la grasa corporal, por ejemplo, el tejido adiposo y/o los adipocitos, en un sujeto, por ejemplo, un ser humano.

15 Anteriormente los miembros del género de las prostaglandinas de la serie F se reconocían como agentes hipotensores. *Por ejemplo*, véanse las patentes de Estados Unidos n.º 5,688,819 y 6,403,649. Se demostró que estos compuestos producían vasodilatación y, de ese modo, se predijo que aliviaban síntomas de diversas enfermedades asociadas con el aumento de la presión arterial, incluyendo infarto agudo de miocardio, trombosis vascular, hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia congestiva cardíaca y angina de pecho. También se demostró que estos compuestos eran agentes eficaces de hipotensión ocular útiles para el tratamiento de la presión intraocular elevada, por ejemplo, glaucoma.

20 En estudios anteriores se ha demostrado que el uso de gotas oculares de bimatoprost para el tratamiento del glaucoma sí reduce la presión intraocular, pero también induce efectos secundarios no deseados, que, en última instancia, se entendió que se debían a la atrofia de la grasa que normalmente está presente alrededor de los ojos, es *decir*, la grasa orbital. uso de bimatoprost para reducir la grasa no deseada mediante la administración local se da a conocer en la patente de Estados Unidos n.º 7,666,912.

25 La presente invención surge en parte de un nuevo hallazgo de que la administración de ciertas prostaglandinas de la serie F a animales obesos, dislipidémicos y/o diabéticos tiene efectos beneficiosos sobre los trastornos asociados a la obesidad en estos animales. Los efectos observados incluyen reducción de la obesidad, reducción del aumento de peso, reducción de los triglicéridos en suero, reducción de las LDL en suero, incremento de las HDL en suero, reducción de la glucosa en suero, y/o mejora de la tolerancia a la glucosa.

30 La presente invención también surge de la observación de que la administración sistémica de ciertas prostaglandinas de la serie F a animales obesos reduce el peso del sujeto y/o el aumento de peso en dichos animales.

35 La presente invención también se deriva de la identificación experimental de ciertas especies preferidas de entre los géneros de las prostaglandinas de la serie F para los fines de la invención.

40 Antes de este trabajo, se previó que bimatoprost, cuando se administra por vía no sistémica y localmente por vía tópica, subcutánea, intramuscular o intralesional a ciertas concentraciones, por ejemplo, 0,003 %, 0,03 % o 0,3 %, reduciría localmente la grasa en un sujeto en el sitio de administración. Véase, por ejemplo, los ejemplos de la patente de Estados Unidos n.º 7,666,912. En un ser humano, una dosis total de 30 mg/m<sup>2</sup>/ d (aproximadamente 57 mg) utilizando pomada al 0,3 % implicaría la aplicación de aproximadamente 20 g de pomada al día. El inventor ha descubierto ahora que, mientras que un 0,3 % de bimatoprost tópico (a una dosis global de aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup>/d) reduce localmente la grasa subcutánea en un sujeto, el éster isopropílico y el ácido libre de bimatoprost son significativamente más efectivos en la reducción de la grasa subcutánea. El inventor ha observado también que mientras que la administración tópica de bimatoprost localmente reduce la grasa, la administración tópica del éster isopropílico y el ácido libre de bimatoprost reduce la grasa no solo localmente, sino también en todo el cuerpo, indicativo de un efecto sistémico. De hecho, la administración tópica de éster isopropílico de bimatoprost 0,3 % (a una dosis global de aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup>/ d) muestra un efecto sistémico significativo en la reducción de lípidos en suero en el torrente sanguíneo de un sujeto, mientras que la administración tópica de bimatoprost no muestra ningún efecto sistémico. Véase el Ejemplo 1, más adelante. Los resultados y las observaciones divulgados en el presente documento son, de hecho, sorprendentes e inesperados, especialmente teniendo en cuenta que la patente de Estados Unidos 7,666,912 disuade de la administración sistémica de tales compuestos.

45 50 55 60 65 Adicionalmente, el inventor descubrió que, a diferencia de la administración transdérmica del éster bimatoprost o el ácido libre, ni la administración subcutánea ni la intraperitoneal del éster de bimatoprost o el ácido libre tuvo ningún efecto significativo en la reducción de grasa. Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, el inventor postula que incluso si el compuesto se elimina rápidamente de la circulación sanguínea (por ejemplo, latanoprost tiene una semivida de eliminación en suero de aproximadamente 17 minutos), la administración transdérmica puede proporcionar un efecto de depósito por el que un compuesto aplicado a la piel puede dar lugar a una liberación lenta del ingrediente activo en el torrente sanguíneo, y, de ese modo, dar lugar a una concentración terapéuticamente

eficaz más sostenida. Adicionalmente, sin desear quedar ligado a teoría alguna, se puede obtener un efecto similar, por ejemplo, con una formulación de liberación en el tiempo, tal como una formulación de liberación controlada, prolongada o sostenida para administración oral, subcutánea, intraperitoneal, o una infusión intravenosa continua, y similares.

5 Sin desear quedar ligado a teoría concreta alguna, la reducción de la grasa como una función de la administración de los compuestos divulgados en presente documento puede incluir la reducción del número de células grasas (adipocitos), la reducción del volumen de una o más células de grasa (adipocitos), la reducción de la maduración de una o más células de grasa (adipocitos), y/o la desdiferenciación de una o más células de grasa (adipocitos). Tales efectos pueden estar mediados a través de los receptores de prostaglandina o de tipo prostaglandina, y los compuestos según la invención pueden ejercer sus efectos como se divulga en el presente documento actuando como agonistas en estos receptores. Debido a que se ha implicado a los adipocitos específicamente en una amplia variedad de enfermedades humanas, la presente invención sugiere un medio para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades relacionadas con los adipocitos, tales como, pero sin limitación, síndrome metabólico, diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 2), enfermedad hepática, aterosclerosis, hígado graso, fibrosis hepática, inflamación o enfermedad inflamatoria, depresión y demencia. La invención puede usarse para reducir los adipocitos mediante la administración de ácido libre de bimatoprost.

20 Por tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a ácido libre de bimatoprost, para su uso en el tratamiento de la obesidad.

25 El ácido libre de bimatoprost divulgado en el presente documento es una prostaglandina de la serie F y se considera que es un miembro de la clase de agonistas del receptor de prostaglandina F2 $\alpha$ , que se sabe que son inhibidores *in vitro* de la diferenciación y la supervivencia de los adipocitos. Véase, por ejemplo, Serrero et al. (1992) Biochem. Biophys. Res. Commun. 183:438-442; Lepak et al. (1993) Prostaglandins 46:511-517; Serrero et al. (1995) Biochem. Biophys. Res. Commun. 212:1125-1132; y Lepak et al. (1995) Endocrinology 136:3222-3229. Por consiguiente, sin desear quedar ligado a teoría concreta alguna, las propiedades de reducción de la grasa de este compuesto pueden estar relacionadas con su agonismo de los receptores de prostaglandinas o de tipo prostaglandina, en particular, el receptor de prostaglandina FP (PTGFR).

30 *Compuestos para uso en la presente invención*

La presente invención se refiere a usos de un ácido libre de bimatoprost, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 *Composiciones farmacéuticas y formulaciones*

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y formulaciones para su uso en el tratamiento de la obesidad que comprenden ácido libre de bimatoprost y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen cualquiera y todos los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes de superficie activa, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sean adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Se pueden encontrar consideraciones generales en la formulación y/o la fabricación de agentes de composiciones farmacéuticas en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

50 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica de la farmacología. En general, tales métodos de preparación incluyen las etapas de poner el ingrediente activo en asociación con un vehículo y/o uno o más de otros ingredientes accesorios y, a continuación, si es necesario y/o deseable, dar forma y/o envasar el producto en una unidad deseada de una o varias dosis.

55 En cierta realización, la composición farmacéutica se formula como formulaciones de liberación en el tiempo, por ejemplo, formulaciones de liberación sostenida (SR), de acción sostenida (SA), de liberación prolongada (ER, XR, o XL), de liberación en el tiempo (TR), de liberación controlada (CR), de liberación modificada (MR), y de liberación continua (CR), se refieren a formas de dosificación útiles en la liberación de un ingrediente activo a una velocidad predeterminada mediante el mantenimiento de un nivel constante del ingrediente activo o de sus metabolitos activos en el torrente sanguíneo durante un período específico de tiempo con efectos secundarios mínimos. Las formulaciones de liberación en el tiempo pueden comprender incluir el ingrediente activo en una matriz de partículas insolubles, microencapsulación, el uso de liposomas y/o el uso de geles (por ejemplo, hidrogeles).

65 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse y/o venderse a granel, como una dosis unitaria individual y/o como una pluralidad de dosis unitarias individuales. Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad

predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosificación del ingrediente activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de tal dosificación tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de tal dosificación.

- 5 Las cantidades relativas del ingrediente activo, el vehículo farmacéuticamente aceptable, y/o cualquier ingrediente adicionales en una composición farmacéutica de la invención variarán dependiendo de la identidad, el tamaño, y/o la afección del sujeto tratado y dependiendo además de la vía por que la composición se va a administrar.

10 Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la fabricación de composiciones farmacéuticas proporcionadas incluyen diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o de granulación, agentes de superficie activa y/o emulsionantes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tampón, agentes lubricantes, y/o aceites. Excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes también pueden estar presentes en la composición.

15 Entre los ejemplos de diluyentes se incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, hidrógeno fosfato de calcio, lactosa fosfato de sodio, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo etc., y combinaciones de los mismos.

20 Entre los ejemplos de agentes de granulación y/o dispersantes se incluyen almidón de patata, almidón de maíz, almidón de tapioca, glicolato de almidón de sodio, arcillas, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos, agar, bentonita, productos de celulosa y de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, poli(vinil-pirrolidona) reticulada (crospovidona), carboximetil almidón de sodio (glicolato de almidón de sodio), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa de calcio, aluminio silicato de magnesio (Veegum), lauril sulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario, etc., y combinaciones de los mismos.

30 Entre los ejemplos de agentes de superficie activa y/o emulsionantes se incluyen lípidos/emulsionantes naturales (por ejemplo, *goma arábiga*, agar, ácido algínico, alginato de sodio, goma de tragacanto, chondrux, colesterol, xantano, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera, y lecitina), arcillas coloidales (por ejemplo, bentonita [silicato de aluminio] y Veegum [silicato de magnesio aluminio]), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo y monoestearato de propilenglicol, alcohol de polivinilo), carbómeros (por ejemplo, carboxipolimetileno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenano, derivados celulósicos (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, celulosa en polvo, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo, monolaurato de polioxietilensorbitán [Tween 20], polioxietileno sorbitán [Tween 60], monooleato de polioxietilensorbitán [Tween 80], monopalmitato de sorbitán [Span 40], monoestearato de sorbitán [Span 60], triestearato de sorbitán [Span 65], monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán [Span 80]), ésteres de polioxietileno (por ejemplo, monoestearato de polioxietileno [Myrj 45], aceite de ricino de polioxietileno hidrogenado, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioxietileno, y Solutol), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (por ejemplo, Cremophor), ésteres de polioxietileno, (por ejemplo, polioxietileno lauril éter [Brij 30]), poli(vinil-pirrolidona), monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, laurilsulfato de sodio, Pluronic F 68, poloxámero 188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio, etc., y/o combinaciones de los mismos.

50 Entre los ejemplos de agentes aglutinantes se incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melazas, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gommas naturales y sintéticas (por ejemplo, goma arábiga, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma de panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli (vinil-pirrolidona), silicato de aluminio magnesio (Veegum), y arabogalactán de alerce), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales de calcio inorgánicas, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol, etc., y/o combinaciones de los mismos

60 Entre los ejemplos de conservantes se incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes de alcohol, conservantes ácidos, y otros conservantes.

Entre los ejemplos de antioxidantes se incluyen alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y sulfito de sodio.

65 Entre los ejemplos de agentes quelantes se incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sales e hidratos de

del mismo (por ejemplo, edetato de sodio, edetato de disodio, edetato de trisodio, edetato de calcio disódico, edetato dipotásico, y similares), ácido cítrico y sus sales e hidratos del mismo (por ejemplo, monohidrato de ácido cítrico), ácido fumárico y sales e hidratos del mismo, ácido málico y sales e hidratos del mismo, ácido fosfórico y sales e hidratos de los mismos, y ácido tartárico y sales e hidratos del mismo. Entre los ejemplos de agentes antimicrobianos se incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol y timerosal.

Entre los ejemplos de conservantes antifúngicos se incluyen butilparabén, metilparabén, etilparabén, propilparabén, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico.

Entre los ejemplos de conservantes de alcohol se incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato, y alcohol feniletílico.

Entre los ejemplos de conservantes ácidos se incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico y ácido fítico.

Otros conservantes incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, lauril sulfato de sodio (SLS), lauril éter sulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabén, Germall 115, Germaben II, NEOLONE, Kathon y Euxyl. En ciertas realizaciones, el conservante es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.

Entre los ejemplos de agentes tampón se incluyen soluciones tampón de citrato, soluciones de tampón de acetato, soluciones de tampón fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato de calcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de calcio tribásico, hidróxido de fosfato de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido alginico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, etc., y combinaciones de los mismos.

Entre los ejemplos de agentes lubricantes se incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, laurilsulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio, etc., y combinaciones de los mismos.

Entre los ejemplos de aceites se incluyen aceite de almendra, semilla de albaricoque, aguacate, babassu, bergamota, semilla de grosella negra, borraja, cade, manzanilla, canola, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emu, eucalipto, onagra, pescado, semilla de lino, geraniol, calabaza, semilla de uva, avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de kukui, lavandina, lavanda, limón, Litsea cubeba, nuez de macadamia, malva, semilla de mango, semillas de hierba de la pradera, visón, nuez moscada, aceite de oliva, naranja, reloj anaranjado, palma, almendra de palma, almendra de melocotón, cacahuete, semilla de amapola, semillas de calabaza, semillas de colza, salvado de arroz, romero, azafrán, sándalo, sasquana, ajedrea, espino amarillo, sésamo, manteca de karité, silicona, soja, girasol, árbol de té, cardo, Tsubaki, vetiver, nogal, y germen de trigo. Los ejemplos de aceites incluyen, pero no se limitan a, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, cicloteticona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol olefílico, aceite de silicona, y combinaciones de los mismos.

Una formulación farmacéutica puede comprender excipientes que hacen que el o los ingredientes farmacéuticos activos se transporten, trafiquen, depositado, concentren y/o retengan en el tejido adiposo o, más específicamente, en o cerca de un adipocito. Por ejemplo, un "excipiente lipófilo" (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en los liposomas, aceite, un agente de superficie activa, un emulsionante, o una mezcla de los mismos, como se ha definido anteriormente en el presente documento) se puede usar en una formulación enteral (por ejemplo, oral), por lo que el ingrediente activo se administra con un excipiente lipófilo, que, en conjunto, son absorbidos por los enterocitos del intestino delgado y forman quilomicrones, que, a su vez preferentemente, son transportados, preferentemente, por el torrente sanguíneo hasta el tejido adiposo. Como un ejemplo alternativo, los liposomas se pueden usar como un excipiente lipófilo para la formulación enteral, parenteral o tópica.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes adaptados para la administración transdérmica. Las formas de dosificación para la administración tópica y/o transdérmica de un ingrediente activo de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, nebulizadores, inhaladores y/o parches. Generalmente, el ingrediente activo se mezcla en condiciones estériles con

un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o con cualquier conservante y/o tampón necesario, según se requiera. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos que a menudo tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un ingrediente activo en el cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo y/o dispersando el ingrediente activo en el medio adecuado. Como alternativa, o adicionalmente, la velocidad de tal flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad y/o dispersando el ingrediente activo en una matriz polimérica y/o gel. Los ejemplos de vehículos para la administración transdérmica incluyen dimetilsulfóxido, base de la TRH (terapia de reemplazo hormonal), organogel de lecitina Pluronic™, Lipoderm®, Vanpen®, Aladerm® y geles anhidros.

Los dispositivos adecuados para su uso en la liberación de composiciones farmacéuticas intradérmicas descritas en el presente documento incluyen dispositivos de aguja corta tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; y 5,417,662. Las composiciones intradérmicas pueden administrarse mediante dispositivos que limitan la longitud de penetración eficaz de una aguja en la piel, tales como los descritos en la publicación PCT WO 99/34850 y equivalentes funcionales de los mismos. Son adecuados los dispositivos de inyección de chorro, que administran vacunas líquidas en la dermis a través de un inyector de chorro líquido y/o de una aguja que perfora el estrato córneo y produce un chorro que alcanza la dermis. Los dispositivos de inyección de chorro se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; y las publicaciones PCT WO 97/37705 y WO 97/13537. Son adecuados los dispositivos de administración balística de polvo/partículas que utilizan gas comprimido para acelerar la vacuna en forma de polvo a través de las capas externas de la piel a la dermis. Como alternativa o adicionalmente, se pueden usar jeringas convencionales en el método manthoux clásico de administración intradérmica.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen, pero no se limitan a, preparaciones líquidas y/o semilíquidas, tales como linimentos, lociones, emulsiones de aceite en agua y/o de agua en aceite tales como cremas, pomadas y/o pastas, y/o soluciones y/o suspensiones. Las formulaciones administrables por vía tópica pueden, por ejemplo, comprender de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 10 % (p/p) o (p/v) del ingrediente activo, aunque la concentración del ingrediente activo puede ser tan alta como el límite de solubilidad del ingrediente activo en el disolvente. Las formulaciones para administración tópica pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales descritos en el presente documento.

Aunque las descripciones de composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento están dirigidas principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración a seres humanos, el experto en la técnica entenderá que tales composiciones son en general adecuadas para la administración a animales de todo tipo. La modificación de composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a seres humanos con el fin de hacer que las composiciones sean adecuadas para la administración a diversos animales se entiende bien y el farmacólogo veterinario experto puede diseñar y/o llevar a cabo dicha modificación con la experimentación ordinaria. Las consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de composiciones farmacéuticas se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

La invención abarca adicionalmente los kits que comprenden un compuesto como se describe en el presente documento y las instrucciones para su uso. Los kits proporcionados pueden comprender una composición proporcionada y un recipiente (por ejemplo, un vial, ampolla, botella, jeringa, y/o envase dispensador, u otro recipiente adecuado). En algunas realizaciones, los kits proporcionados pueden incluir además opcionalmente un segundo recipiente que comprende un vehículo acuoso adecuado para la dilución o suspensión de la composición proporcionada para la preparación de la administración a un sujeto. En algunas realizaciones, el contenido del envase de la formulación proporcionada y el recipiente de disolvente se combinan para formar al menos una forma de dosificación unitaria.

El ingrediente activo se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para el tratamiento. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro en función de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, la composición concreta, su modo de administración, su modo de actividad y similares.

El ingrediente activo se formula típicamente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. No obstante, se entenderá que el uso diario total de las composiciones de la presente invención será decidido por el médico responsable dentro del alcance de un juicio médico sólido. El nivel de dosis específico terapéuticamente eficaz para cualquier sujeto concreto dependerá de diversos factores, incluyendo la afección que se esté tratando y la gravedad de la afección, la actividad del ingrediente activo específico usado, la composición específica usada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del sujeto; la hora de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del ingrediente activo específico usado; la duración del tratamiento, los fármacos usados en combinación o coincidiendo con el ingrediente activo específico usado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

El ingrediente activo se puede administrar por administración transdérmica.

En determinadas realizaciones, el ingrediente activo se administra por vía sistémica. Tal como se usa en el presente documento, "administración sistémica" o "que se administra por vía sistémica" o "efecto sistémico" significa la administración al sujeto por administración transdérmica, por la que el ingrediente activo o metabolito activo del mismo alcanza y mantiene una concentración terapéuticamente eficaz en el torrente sanguíneo durante un período de tiempo. Un efecto sistémico es distinguible de un efecto local de varias formas, por ejemplo, como se demuestra en el Ejemplo 1, un efecto sistémico es indicativo de la reducción de grasa en las zonas tratadas y no tratadas del cuerpo de un sujeto.

En ciertas realizaciones, "administración sistémica" o "que se administra por vía sistémica" o "efecto sistémico" se refiere a la administración de un ingrediente activo al sujeto, por el que el ingrediente activo o metabolito activo del mismo alcanza y mantiene una concentración terapéuticamente eficaz en el torrente sanguíneo durante al menos de 4 horas, al menos 8 horas, al menos 10 horas, al menos 12 horas, al menos 15 horas, al menos 24 horas, entre 4 horas y 24 horas, entre 8 horas y 24 horas, entre 10 horas y 24 horas, o entre 15 horas y 24 horas. En determinadas realizaciones, la administración es administración transdérmica. Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, incluso si el ingrediente activo se elimina rápidamente de la circulación sanguínea (por ejemplo, latanoprost tiene una semivida de eliminación en suero de aproximadamente 17 minutos), la administración transdérmica puede proporcionar un efecto de depósito por el que una única aplicación en la piel puede dar lugar a una liberación lenta del ingrediente activo en el torrente sanguíneo, y, de ese modo, dar lugar a una concentración terapéuticamente eficaz más sostenida. Otras formulaciones o técnicas, tales como formulaciones de liberación prolongada o infusión intravenosa continua, pueden activar esta liberación lenta deseada del ingrediente activo a través de otras vías de administración.

En ciertas realizaciones, el ingrediente activo se administra al sujeto dos veces al día, todos los días, cada 3 días, o semanalmente durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos un mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, en menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, entre 1 semana y 6 meses, entre 2 semanas y 6 meses, entre 1 mes y 6 meses, entre 2 meses y 6 meses, entre 3 meses y 6 meses, entre 4 meses y 6 meses o entre 5 meses y 6 meses. En determinadas realizaciones, la administración es administración transdérmica. En determinadas realizaciones, el ingrediente activo se administra por vía transdérmica una vez al día.

La cantidad exacta de ingrediente activo requerida para alcanzar una cantidad terapéuticamente eficaz variará de sujeto a sujeto, dependiendo, por ejemplo, de la especie, la edad, y el estado general de un sujeto, la gravedad de los efectos secundarios o el trastorno, la identidad del o los compuestos concretos, el modo de administración, y similares. La dosis deseada puede administrarse tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, cada tres días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, o cada cuatro semanas. En ciertas realizaciones, la dosis deseada se puede administrar usando múltiples administraciones (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, o más administraciones). Como se demuestra en los ejemplos adjuntos, la administración diaria al sujeto puede ser adecuada (aunque no necesariamente preferible) para lograr el efecto deseado. Una pauta de administración diaria se considera conveniente para el uso humano. El ingrediente activo puede ser administrado por el sujeto a sí mismo en varias ocasiones y sin un equipo o entrenamiento especial, aunque un profesional médico también puede también administrar el ingrediente activo al sujeto.

Se apreciará que los intervalos de dosis como se describe en el presente documento proporcionan una guía para la administración de las composiciones farmacéuticas proporcionadas a un adulto. La cantidad que se debe administrar a, por ejemplo, un niño o un adolescente la puede determinar un médico o persona experta en la técnica y puede ser más baja o igual que la que se administra a un adulto.

En ciertas realizaciones, una concentración terapéuticamente eficaz del compuesto está en el intervalo de aproximadamente 50 pg/ml, más de 60 pg/ml, más de 70 pg/ml, más de 80 pg/ml, más de 90 pg/ml, más de 100 pg/ml, más de 150 pg/ml, más de 200 pg/ml, más de 250 pg/ml, más de 300 pg/ml, más de 350 pg/ml, más de 400 pg/ml, más de 450 pg/ml, más de 500 pg/ml, más de 550 pg/ml, más de 600 pg/ml, más de 650 pg/ml, más de 700 pg/ml, más de 750 pg/ml, más de 800 pg/ml, más de 850 pg/ml, más de 900 pg/ml, más de 950 pg/ml. La presente invención contempla una cantidad significativa de compuesto o metabolito activo del mismo, por ejemplo, el ácido libre, que aparezca sistémicamente, *es decir*, en la sangre. Sin embargo, la concentración no necesariamente se mantienen dentro de este intervalo durante todo el intervalo de dosificación, y puede fluctuar durante el intervalo de dosificación.

En ciertas realizaciones, el compuesto se administra a una dosis de entre aproximadamente 0,5 mg en un periodo de 24 horas y aproximadamente 50 mg en un periodo de 24 horas, inclusive, por ejemplo entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 40 mg, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 30 mg, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente

50 mg, entre aproximadamente 40 mg a aproximadamente 50 mg, en un periodo de 24 horas, inclusive.

En ciertas realizaciones, el compuesto se administra, a la piel, a una dosis de entre aproximadamente 3 mg en un periodo de 24 horas y aproximadamente 50 mg en un periodo de 24 horas, inclusive, por ejemplo entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 40 mg, entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 30 mg, entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 5 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 50 mg o entre aproximadamente 40 mg a aproximadamente 50 mg, en un periodo de 24 horas, inclusive.

En ciertas realizaciones, el compuesto se administra, a la piel, y se libera en el torrente sanguíneo de un sujeto a una dosis entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 2 mg por hora, inclusive, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 2 mg, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 2 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2 mg, por hora, inclusive.

En ciertas realizaciones, el compuesto se administra a la piel mediante un parche transdérmico o gel.

En ciertas formas de realización, una composición comprende más de o igual a aproximadamente 0,3 % (p/v) del ingrediente activo con el fin de conseguir un efecto sistémico. En ciertas realizaciones, la composición comprende más de 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 %, 5,0 %, 6,0 %, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 %, o 10,0 % (p/v) del ingrediente activo. En ciertas realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 0,4 % y aproximadamente 10 %, en peso por volumen, inclusive. En ciertas realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 0,4 % y aproximadamente 2 %, en peso por volumen, inclusive.

En una realización particular, una composición para aplicación a la piel comprende a o más que o igual a más que aproximadamente 0,3 % (p/v) del ingrediente activo con el fin de conseguir un efecto sistémico. En ciertas realizaciones, la composición comprende más de 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 %, 5,0 %, 6,0 %, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 %, o 10,0 % (p/v) del ingrediente activo. En ciertas realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 0,4 % y aproximadamente 10 %, en peso por volumen, inclusive. En ciertas realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 0,4 % y aproximadamente 2 %, en peso por volumen, inclusive.

En una realización particular, una composición para inyección subcutánea comprende a o más que o igual a más que 0,05 % (p/v) del ingrediente activo con el fin de conseguir un efecto sistémico. En ciertas realizaciones, la composición comprende más de 0,1 %, 0,3 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5,0 %, 6,0 %, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 %, o 10,0 % (p/v) del ingrediente activo. En ciertas realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 0,4 % y aproximadamente 10 %, en peso por volumen, inclusive. En ciertas realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 0,4 % y aproximadamente 2 %, en peso por volumen, inclusive.

En ciertas realizaciones, el compuesto se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup>/ d a aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/d, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup>/ D a aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup>/ D, entre aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup>/ D a aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup>/d, entre aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup>/d y aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup>/d, entre aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup>/d y aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/d, entre aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup>/d y aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>/d, entre aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup>/d y aproximadamente 4 mg/m<sup>2</sup>/d, entre aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup>/d y aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>/d, de entre aproximadamente 2 mg/m<sup>2</sup>/d y aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>/d, entre aproximadamente 3 mg/m<sup>2</sup>/d y aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>/d, entre aproximadamente 3 mg/m<sup>2</sup>/d y aproximadamente 4 mg/m<sup>2</sup>/d, entre aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>/d y aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/d, entre aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>/d y aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/d, entre aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup>/d y aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/d, entre aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup>/d y aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/d, o entre aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup>/d y aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/d, en un periodo de 24 horas, inclusive.

Se apreciará que se pueden administrar compuestos más potentes a dosis más bajas que los compuestos menos potentes. *Por ejemplo*, como se muestra en el Ejemplo 3, una dosis de latanoprost de aproximadamente 3,7 mg/m<sup>2</sup>/ d puede ser aceptable para la terapia sistémica, pero para compuestos más potentes, la dosis sistémica podría ser menor.

También se apreciará que el ingrediente activo se puede administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos ("agentes" o "agentes activos"). El compuesto o composición se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o después de, uno o más agentes adicionales. En general, el ingrediente activo y cada agente activo adicional se administrarán a una dosis y/o en un programa de tiempo determinado para el ingrediente y el agente. Se apreciará además que el ingrediente activo y el agente activo utilizados en esta combinación se pueden administrar juntos en una sola composición o administrarse por separado en diferentes composiciones. La combinación particular de emplear en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del ingrediente activo con el agente activo y/o el efecto terapéutico deseado que se quiere alcanzar. En general, cabe

esperar que los agentes activos adicionales utilizados en combinación puedan utilizarse a niveles que no excedan los niveles en los que se utilizan de forma individual. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán menores que los utilizados de forma individual.

5 El ingrediente activo se puede administrar en combinación con agentes activos que mejoran su biodisponibilidad, reducen y/o modifican su metabolismo, inhiben su excreción, y/o modifican su distribución en el cuerpo. También se apreciará que la terapia empleada puede lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un ingrediente activo se puede administrar en combinación con un agente antiinflamatorio y/o antidepresivo, *etc.*), y/o puede conseguir diferentes efectos (por ejemplo, el control de los efectos secundarios adversos).

10 Entre los ejemplos de agentes activos se incluyen, pero no se limitan a, agentes antiobesidad, agentes esteroideos, agentes antiinflamatorios esteroideo, agentes antiinflamatorios no esteroideos, hormonas, prostaglandinas, agentes progestacionales, agentes antiglaucoma, agentes oftálmicos, diuréticos, agentes cardiovasculares activos, agentes vasoactivos, agentes vasodilatadores, agentes antihipertensores, agentes angiogénicos, o moduladores de las interacciones célula-matriz extracelular (por ejemplo, inhibidores del crecimiento celular y moléculas antiadhesión). Los agentes activos incluyen moléculas orgánicas pequeñas, tales como compuestos de fármacos (por ejemplo, compuestos aprobados por la Food and Drugs Administration según lo dispuesto en el Código de Regulaciones Federales (CFR)), péptidos, proteínas, hidratos de carbono, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticas, moléculas pequeñas unidas a las proteínas, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células.

#### *Compuestos para su uso en el tratamiento de la obesidad*

25 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de la obesidad en un sujeto, comprendiendo el uso administrar a un sujeto que lo necesite, un compuesto que es ácido libre de bimatoprost.

30 El uso abarca la administración de ácido libre de bimatoprost a un sujeto mediante administración transdérmica en una cantidad suficiente para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad en el sujeto.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona ácido libre de bimatoprost para su uso en la reducción de adipocitos en un sujeto. La reducción de adipocitos en un sujeto incluye, pero no está limitada a, reducir la cantidad de células adiposas (por ejemplo, número de células adiposas), reducir el volumen de células adiposas, reducir la formación de células adiposas, reducir la maduración de células adiposas, desdiferenciar una célula adiposa y/o inducir la muerte de una célula adiposa (por ejemplo, por apoptosis) según se mide mediante al menos uno de volumen, tamaño, masa, volumen, densidad, cantidad y/o cantidad. En ciertas realizaciones, la reducción de adipocitos comprende reducir la cantidad de células adiposas, reducir el volumen de células adiposas, reducir la formación de células adiposas o reducir la maduración de células adiposas, en un sujeto en una proporción mayor o igual al 75 %, mayor o igual al 70 %, mayor o igual al 60 %, mayor o igual al 50 %, mayor o igual al 40 %, mayor o igual al 30 %, mayor o igual al 25 %, mayor o igual al 20 %, mayor o igual a 15 %, mayor o igual al 10 % o mayor o igual al 5 %. El tratamiento de la obesidad puede incluir la reducción del peso corporal o la reducción del índice de masa corporal (IMC). Se espera que la presente invención reduzca el peso corporal en una proporción mayor o igual al 75 %, mayor o igual al 70 %, mayor o igual al 60 %, mayor o igual al 50 %, mayor o igual al 40 %, mayor o igual al 30 %, mayor o igual al 25 %, mayor o igual al 20 %, mayor o igual al 15 %, mayor o igual al 10 % o mayor o igual al 5 %.

50 El tratamiento de la obesidad puede incluir la reducción de la grasa corporal, según se mide mediante al menos uno de volumen, tamaño, masa, volumen, densidad, cantidad y/o cantidad. La grasa corporal puede medirse con calibradores de la piel, absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA, por sus siglas en inglés), tomografía computarizada (TC), formación de imágenes por resonancia magnética (IRM) o cualquier otro método adecuado conocido en la técnica. La medición puede ser de la grasa corporal total o solamente de la grasa corporal en una parte particular del cuerpo. La reducción de la grasa también puede incluir reducir la cantidad de células adiposas (por ejemplo, el número de células adiposas), reducir el volumen de células adiposas, reducir la maduración de las células adiposas y/o la desdiferenciación de una célula adiposa. Estos fenómenos pueden observarse y medirse, por ejemplo, mediante un examen histológico de la grasa corporal.

60 Se espera que la presente invención reduzca la grasa en una proporción mayor o igual al 75 %, mayor o igual al 70 %, mayor o igual al 60 %, mayor o igual al 50 %, mayor o igual al 40 %, mayor o igual al 30 %, mayor o igual al 25 %, mayor o igual al 20 %, mayor o igual al 15 %, mayor o igual al 10 % o mayor o igual al 5 %.

65 En ciertas realizaciones, el sujeto tiene sobrepeso. El "sobrepeso" es una afección médica y se define por el IMC del sujeto. Se considera que cualquier sujeto con un IMC mayor o igual a 25 tiene sobrepeso. Un sujeto con sobrepeso abarca sujetos preobesos (por ejemplo, que tienen un IMC de entre 25 y 30) y sujetos obesos (por ejemplo, que tienen un IMC mayor o igual a 30). En algunas realizaciones de la invención, los métodos o composiciones utilizados para el tratamiento o la prevención de la "obesidad" pueden usarse análogamente para el tratamiento o la

prevención de el "sobrepeso" o la "preobesidad".

En ciertas realizaciones, el sujeto con sobrepeso es obeso y padece obesidad. Cualquier sujeto con un IMC de entre 35 y 40, inclusive, se considera "gravemente obeso" y padece "obesidad grave". Cualquier sujeto con un IMC de entre 40 y 45 se considera "obeso mórbido" y padece "obesidad mórbida". Cualquier sujeto con un IMC mayor o igual a 45 se considera "súper obeso" y padece "súper obesidad".

En ciertas realizaciones, el sujeto tiene obesidad como efecto secundario de la medicación (por ejemplo, cortisol y análogos, corticoesteroides, acetato de megestrol, sulfonilureas, antirretrovíricos, antidepresivos, inhibidores de la monoaminooxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, anticonceptivos orales, insulina o una forma de insulina, risperidona, clozapina y tiazolidindionas).

En ciertas realizaciones, el sujeto tiene obesidad debido a cambios en el estado hormonal (por ejemplo, como resultado de cambios fisiológicos tales como el embarazo o la menopausia).

En ciertas realizaciones, el sujeto con obesidad está experimentando o ha experimentado recientemente el abandono del hábito de fumar.

En ciertas realizaciones, el sujeto con obesidad también padece o es propenso a padecer diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, apnea del sueño, enfermedad de la vesícula biliar, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad del hígado graso, gota, tromboembolismo, presión arterial elevada, azúcar en sangre elevada, colesterol sérico elevado, ácido úrico sérico elevado, cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de colon, lipomas, tumores grasos, especialmente si hay múltiples tumores grasos) o un trastorno genético o una afección médica caracterizados al menos en parte por exceso de grasa corporal (por ejemplo, síndrome de Cushing, síndrome de pseudo Cushing, obesidad inducida por fármacos, lipodistrofia relacionada con el VIH, lipodistrofia parcial, lipomatosis simétrica benigna, enfermedad de Madelung, hipotiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, obesidad hipotalámica, enfermedad ovárica poliquística, depresión, atracones, Síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen, síndrome de Down, síndrome de Turner, deficiencia de la hormona del crecimiento, resistencia a la hormona del crecimiento y deficiencia o resistencia a la leptina). La presente invención contempla el tratamiento de cualquier enfermedad, trastorno o afección de este tipo usando cualquiera de los métodos inventivos descritos.

En ciertas realizaciones, el sujeto no tiene sobrepeso. Por ejemplo, el método de reducción de la grasa corporal en un sujeto se considera útil no solo para tratar la obesidad en un sujeto, sino que también es útil para tratar sujetos que no tienen sobrepeso, pero que aun así desean aumentar la proporción de masa corporal magra con respecto a la masa corporal total.

En ciertas realizaciones, el sujeto no padece síndrome metabólico.

En ciertas realizaciones, los métodos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con los adipocitos. Como se usa en el presente documento, "enfermedad relacionada con los adipocitos" significa una enfermedad: (i) en la que la reducción de adipocitos trata la enfermedad, trastorno o afección que padece el sujeto; o (ii) cuyo mecanismo comprende un adipocito y/o sus productos moleculares, por ejemplo, proteínas secretadas, por ejemplo, adiponectina, resistina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (CRP), fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y/o proteína de unión C-terminal (CtBP). Las enfermedades relacionadas con los adipocitos incluyen, pero no están limitadas a, síndrome metabólico, exceso de grasa corporal (por ejemplo, sobrepeso, obesidad), dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 2), aterosclerosis, enfermedad vascular, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, hígado graso, pancreatitis, inflamación o enfermedad inflamatoria, depresión y demencia. En ciertas realizaciones, la enfermedad relacionada con los adipocitos se selecciona entre el grupo que consiste en síndrome metabólico, diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 2), enfermedad hepática, aterosclerosis, enfermedad del hígado graso, inflamación o enfermedad inflamatoria, depresión y demencia. En ciertas realizaciones, el tratamiento de una enfermedad relacionada con los adipocitos puede lograrse mediante la reducción de los adipocitos que es microscópica más que macroscópica o difusa más que focal.

mayor o igual al 50 %, mayor o igual al 40 %, mayor o igual al 30 %, mayor o igual al 25 %, mayor o igual al 20 %, mayor o igual al 15 %, mayor o igual al 10 % y/o mayor o igual al 5 %.

En ciertas realizaciones, el tratamiento de la dislipidemia comprende uno o más de: reducción de los triglicéridos en suero, reducción de colesterol sérico total, reducción de LDL en suero, y/o aumento de HDL en suero. En ciertas realizaciones, el sujeto padece o es propenso a padecer una enfermedad, un trastorno o una afección seleccionados entre el grupo que consiste en dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, un trastorno hereditario caracterizado al menos en parte por uno o más niveles anormales de lípidos séricos (por ejemplo, hipercolesterolemia familiar, hipertrigliceridemia familiar), exceso de grasa corporal (por ejemplo, sobrepeso, obesidad), síndrome metabólico, enfermedad vascular, aterosclerosis, enfermedad coronaria, accidente

cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 2), enfermedad del hígado graso, fibrosis hepática, pancreatitis, inflamación o enfermedad inflamatoria, depresión y demencia.

5 En ciertas realizaciones, el sujeto no padece síndrome metabólico.

#### *Métodos para tratar una afección diabética*

10 En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento y/o la prevención de una afección diabética en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración de uno o más compuestos de Fórmula (I) o (II) al sujeto.

15 El método abarca la administración de uno o más compuestos de Fórmula (I) o (II) a un sujeto por cualquier vía sistémica contemplada en una cantidad suficiente para el tratamiento y/o la prevención de una afección diabética en el sujeto. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra sistémicamente a un sujeto por vía transdérmica. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra sistémicamente a un sujeto por vía oral. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra sistémicamente a un sujeto por vía parenteral.

20 En ciertas realizaciones, el tratamiento de una afección diabética comprende uno o más de: reducción de glucosa en suero, reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada, reducción de insulina en suero, aumento de la sensibilidad a la insulina, mejora de la tolerancia a la glucosa (por ejemplo, reducción de los niveles de glucosa medidos durante una prueba de tolerancia a la glucosa), lo que reduce la necesidad de un sujeto de otro medicamento (por ejemplo, insulina) para mantener los niveles normales de azúcar en sangre, y/o tratar o prevenir una complicación diabética.

25 En ciertas realizaciones, el método reduce una concentración de glucosa en suero, una

#### *Otros usos de las composiciones y compuestos*

30 Dada la capacidad de los compuestos divulgados en el presente documento para reducir la grasa, los adipocitos y las concentraciones de lípidos, y la asociación de estas especies con las vías metabólicas y enfermedades (por ejemplo, como parte del síndrome metabólico), se prevé, además, que los compuestos y composiciones descritos en el presente documento puedan usarse para reducir uno o más de los siguientes parámetros clínicos en un cuerpo: concentración de glucosa en suero, concentración de hemoglobina glucosilada (*es decir*, hemoglobina A1C, "HbA1c"), concentración de insulina circulante, concentración de urato sérico, concentración(s) de los biomarcadores séricos hepáticos, por ejemplo, transaminasas, y concentraciones de los biomarcadores séricos relacionados con el páncreas, por ejemplo, la amilasa y la lipasa. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "concentración de glucosa en suero" se pretende que abarque cualquier medida adecuada de la concentración de glucosa en la sangre.

40 Se prevé además que los compuestos y composiciones que se describen en el presente documento se puedan usar para mejorar la respuesta de un individuo a la insulina (*es decir*, tratar la resistencia a la insulina) o a la leptina (*es decir*, tratar la deficiencia de leptina).

#### **Ejemplos**

45 A lo largo de la descripción, cuando en los análisis de laboratorio, por ejemplo, para concentraciones de glucosa o de lípidos, se hace referencia a una matriz particular, por ejemplo, suero, debe entender que tales ensayos pueden, dependiendo del analito, llevarse a cabo en otras matrices o tipos de muestras, por ejemplo plasma, o con otras tecnologías, por ejemplo, métodos no invasivos, que produzcan mediciones comparables.

50 A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o cuando se describen que los procesos tienen, incluyen o comprenden etapas de proceso específicas, se contempla que las composiciones de la presente invención también pueden consistir esencialmente en, o consistir en, los componentes citados, y que los procesos de la presente invención también pueden consistir esencialmente en, o consistir en, las etapas de procesamiento citadas. Además, se debe entender que el orden de las etapas u orden para realizar ciertas acciones son irrelevantes siempre que la invención permanezca operativa. Además, dos o más etapas o acciones se pueden realizar simultáneamente.

60 A la luz de la descripción anterior, los ejemplos específicos no limitantes que se presentan a continuación son para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

#### **Ejemplo 1**

65 Se realizó un aleatorizado, controlado, de dosis repetidas y de 4 semanas de duración llevado a cabo en ratones (*db/db-*), que son defectuosos para el receptor de leptina (Jackson Laboratories). Estos ratones son genéticamente obesos, dislipidémicos y diabéticos.

Métodos: Los ratones se obtuvieron de Jackson Laboratories y se les aclimató a la instalación. Aproximadamente a las 5 semanas de edad, los ratones fueron asignados al azar de forma prospectiva a grupos asignados a las condiciones de tratamiento que se muestran en la Figura 1. Los tratamientos tópicos se aplicaron como una película fina sobre la piel del flanco derecho y sin vendajes oclusivos; también se administraron inyecciones subcutáneas en el flanco derecho. Se sometió a observación a los ratones de su estado y se les pesó diariamente. Se les alojó en la misma habitación, en 11 jaulas según el grupo, y se les alimentó *ad libitum*. Se tomaron muestras del tejido de la piel y se analizaron los lípidos en suero el día 28. El tejido se fijó en formalina y se tiñó con hematoxilina y eosina.

Resultados: Los animales se alimentaron y se comportaron normalmente durante todo el estudio. El estado de la piel se mantuvo normal. El aumento medio de peso para los días 0 a 28, por grupo, que se muestra en la Figura 2. Los animales tratados con vehículo solo (Grupos 1 y 2) mostraron una cantidad esperada de aumento de peso para la cepa (datos normativos, Jackson Laboratories). El éster isopropílico de bimatoprost (BIE) por vía transdérmica y el ácido libre de bimatoprost (BFA) redujeron significativamente el aumento de peso y de una manera dependiente de la dosis, pero el bimatoprost tópico no lo hizo. El BIE subcutáneo, el BFA subcutáneo, y el BFA intraperitoneal no tuvieron un efecto significativo sobre el aumento de peso.

La figura 3 muestra secciones histológicas representativas de la piel y de grasa subcutánea de flancos de animales sin tratar (izquierda) y tratados (derecha) asignados a vehículo solo (Grupo 1), bimatoprost tópico al 0,3 % (grupo 4), y BIE tópico al 0,3 % (Grupo 11). Todas las secciones se muestran con el mismo aumento (barra de escala en la parte superior derecha = 640 micrómetros). La superficie de la piel está orientada hacia la parte superior y a la izquierda de cada panel. Las flechas en cada sección denotan el panículo carnoso, una capa anatómica que separa la primera capa de grasa subdérmica de la grasa más profunda subpanicular (artefacto separación que habitualmente se ve en zonas profundas para el panículo y no es un proceso *in vivo*).

En los animales tratados solo con vehículo (Grupo 1), la capa adiposa entre la piel y el panículo era gruesa, con aproximadamente 10 pseudocapas de adipocitos esponjosos.

En los animales tratados con bimatoprost tópico al 0,3 %, se observaron adipocitos más pequeños y una capa más delgada de tejido adiposo en el flanco derecho (tratado), pero no en el flanco izquierdo (no tratado). El flanco no tratado se parecía al de un animal tratado con vehículo, con una capa adiposa gruesa y adipocitos esponjosos. Esta observación es consistente con un efecto local, pero no con un efecto sistémico, de bimatoprost tópico a una concentración de hasta 0,3 %.

En los animales tratados con BIE tópico al 0,3 %, se observaron adipocitos más pequeños y capas más delgadas de adipocitos en ambos flancos, tratados y no tratados. Los efectos fueron simétricos, indicativo de un efecto sistémico. En contraste con los animales tratados con vehículo o bimatoprost al 0,3 %, los animales tratados con BIE al 0,3 % también mostraron una profunda disminución de tamaño de los adipocitos en el panículo (hacia la parte inferior de cada panel), más cerca de la vasculatura, y de nuevo indicativo de un efecto sistémico.

La Figura 4 muestra las concentraciones medias de lípidos en suero en ayunas para cada grupo (día 28), expresadas como un porcentaje de reducción con respecto al control (grupo 1). La figura 5 representa los resultados de triglicéridos y colesterol total (mg/dl) para las condiciones de tratamiento tópico como sigue: Grupo 1 = C, 3 = D, 4 = E, 5 = F, 6 = G, 10 = H, 11 = I.

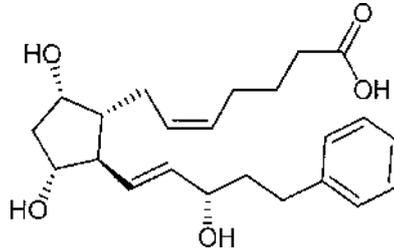
Los triglicéridos se redujeron significativamente en los animales tratados con BFA transdérmico (0,1 % o 0,3 %), y más aún en los tratados con BIE transdérmico (0,1 % o 0,3 %). El colesterol total fue significativamente menor en los animales tratados con BIE transdérmico al 0,1 %. El bimatoprost tópico no tuvo ningún efecto significativo sobre los lípidos séricos. El BIE subcutáneo, el BFA subcutáneo, y el BFA intraperitoneal no tuvieron un efecto significativo sobre los lípidos séricos.

Por tanto, en un modelo de ratón de obesidad y dislipidemia, los resultados anteriores muestran reducción del aumento de suero y de los lípidos séricos después de la administración transdérmica de BIE y BFA, pero no bimatoprost. Histología señaló un efecto sistémico del BIE a las concentraciones analizadas, que no se vio con bimatoprost a las mismas concentraciones. Por lo tanto, aunque el tejido adiposo se redujo mediante el tratamiento localmente activo (por ejemplo, *mediante* bimatoprost tópico al 0,3 %), parece que se produjeron reducciones significativas en los lípidos séricos y el peso corporal global solo con el tratamiento activo sistémicamente (por ejemplo, BIE tópico al 0,3 %).

Para cada uno de los efectos anteriores, el BIE transdérmico era más potente que el BFA transdérmico. Ni la administración subcutánea ni la intraperitoneal de ningún compuesto tuvo ningún efecto significativo debido a que el compuesto se metaboliza rápidamente y se extruye del sistema. La administración transdérmica parece permitir una exposición más lenta del compuesto durante un período más largo de tiempo, por ejemplo, durante el intervalo de dosificación. Se contempla que las formulaciones de liberación en el tiempo para la administración subcutánea e intraperitoneal de estos compuestos se confieren un efecto sistémico similar a la administración transdérmica.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que el compuesto es:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se proporciona en una formulación para la administración transdérmica.

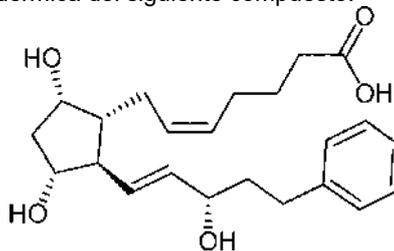
2. Compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que el tratamiento de la obesidad comprende reducir la grasa subcutánea.

3. Compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto se proporciona en una formulación de liberación sostenida.

4. Compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que la concentración del compuesto en la composición está entre el 0,3 % y el 10 % (p/p).

5. Compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto es para su uso diario.

6. Un método cosmético en ausencia de patología subyacente para la reducción de la grasa corporal en un individuo que comprende la administración transdérmica del siguiente compuesto:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el individuo tiene un exceso de grasa corporal de preocupación cosmética.

7. El método cosmético de la reivindicación 6, en el que la grasa corporal comprende grasa subcutánea.

8. El método cosmético de la reivindicación 6, en el que el compuesto se proporciona en una formulación de liberación sostenida.

30

Número de grupo	Número de animales	Tratamiento	Dosis	Vía	Frecuencia
1	5	Vehículo tópico	0,1 ml	Tópica en toda la parte derecha de la línea media del torso	A diario, días 0-27
2	5	Vehículo s.c. (PBS)	0,1 ml	s.c. en el flanco derecho	A diario, días 0-27
3	5	Bimatoprost	100 mcg/0,1 ml	Tópica en toda la parte derecha de la línea media del torso	A diario, días 0-27
4	5	Bimatoprost	300 mcg/0,1 ml	Tópica en toda la parte derecha de la línea media del torso	A diario, días 0-27
5	5	Ácido libre de bimatoprost	30 mcg/0,1 ml	s.c. en el flanco derecho	A diario, días 0-27
6	5	Ácido libre de bimatoprost	30 mcg/0,1 ml	Intraperitoneal	A diario, días 0-27
7	5	Ácido libre de bimatoprost	100 mcg/0,1 ml	Tópica en toda la parte derecha de la línea media del torso	A diario, días 0-27
8	5	Ácido libre de bimatoprost	300 mcg/0,1 ml	Tópica en toda la parte derecha de la línea media del torso	A diario, días 0-27
9	5	Éster isopropílico de bimatoprost	30 mcg/0,1 ml	s.c. en el flanco derecho	A diario, días 0-27
10	5	Éster isopropílico de bimatoprost	100 mcg/0,1 ml	Tópica en toda la parte derecha de la línea media del torso	A diario, días 0-27
11	5	Éster isopropílico de bimatoprost	300 mcg/0,1 ml	Tópica en toda la parte derecha de la línea media del torso	A diario, días 0-27

Figura 1

Grupo	Tratamiento	Aumento de peso (g) [IC del 95 %]	Reducción relativa frente a control vehículo tópico	Reducción relativa frente a control vehículo s.c.
1	Vehículo control (HRT base; tópico)	15,0 [13,7-16,3]	—	—
2	Vehículo control (PBS, s.c.)	16,3 [14,9-17,7]	—	—
3	100 mcg/0,1 ml de bimatoprost (tópico)	17,3 [16,6-17,9]	-15,2 %	—
4	300 mcg/0,1 ml de bimatoprost (tópico)	12,8 [11,2-14,3]	14,8 %	—
5	30 mcg/0,1 ml de ácido libre de bimatoprost (s.c.)	16,1 [14,7-17,5]	—	1,2 %
6	30 mcg/0,1 ml de ácido libre de bimatoprost (i.p.)	16,1 [15,4-16,8]	—	1,5 %
7	30 mcg/0,1 ml de ácido libre de bimatoprost (tópico)	12,5 [11,4-13,6]	16,4 %	—
8	30 mcg/0,1 ml de ácido libre de bimatoprost (tópico)	9,9 [8,6-11,2]	33,9 %	—
9	30 mcg/0,1 ml de éster isopropílico de bimatoprost (s.c.)	16,3 [15,2-17,4]	—	0,0 %
10	100 mcg/0,1 ml de éster isopropílico de bimatoprost (tópico)	8,2 [7,5-9,0]	45,0 %**	—
11	300 mcg/0,1 ml de éster isopropílico de bimatoprost (tópico)	7,8 [6,6-8,9]	48,3 %**	—

\* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,001$  de Tukey

Figura 2

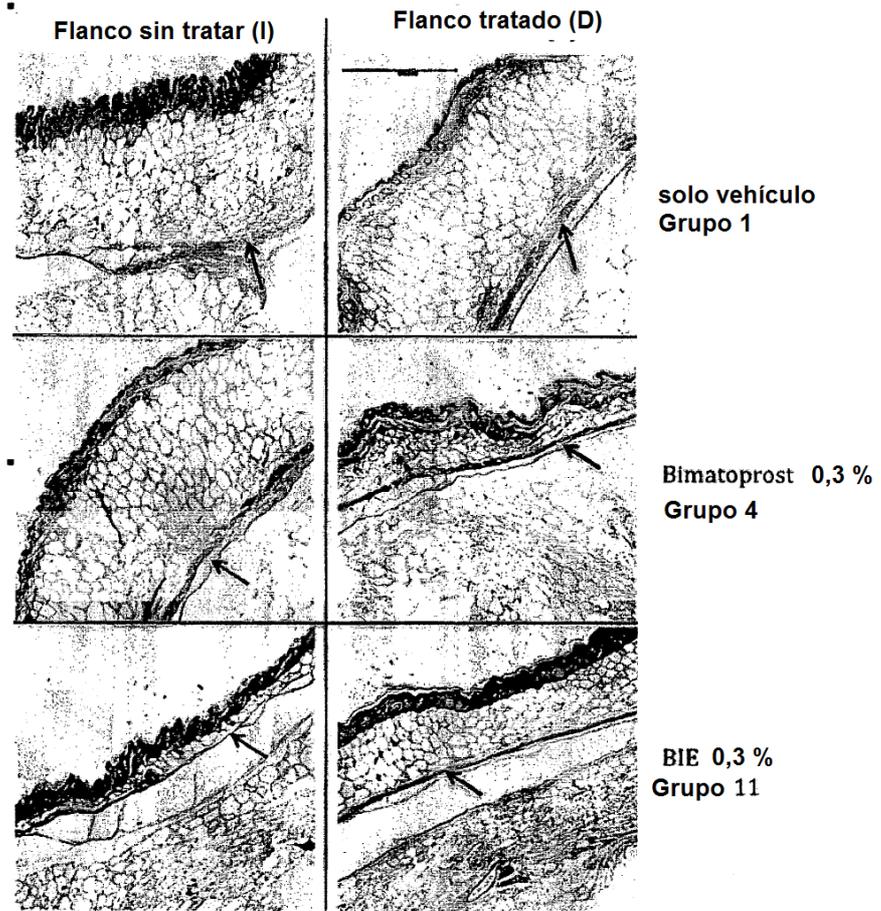


Figura 3

Grupo	Tratamiento	Reducción de triglicéridos frente al control	Reducción de colesterol frente al control
1	Vehículo control (HRT base; tópico)		
2	Vehículo control (PBS, s.c.)	-4 % (incremento)	-19 % (incremento)
3	100 mcg/0,1 ml de bimatoprost (tópico)	1 %	5 %
4	300 mcg/0,1 ml de bimatoprost (tópico)	3 %	11 %
5	30 mcg/0,1 ml de ácido libre de bimatoprost (s.c.)	3 %	12 %
6	30 mcg/0,1 ml de ácido libre de bimatoprost (i.p.)	2 %	0 %
7	100 mcg/0,1 ml de ácido libre de bimatoprost (tópico)	23 %**	14 %
8	300 mcg/0,1 ml de ácido libre de bimatoprost (tópico)	22 %**	10 %
9	30 mcg/0,1 ml de éster isopropílico de bimatoprost (s.c.)	0 %	0 %
10	100 mcg/0,1 ml de éster isopropílico de bimatoprost (tópico)	44 %**	24 %**
11	300 mcg/0,1 ml de éster isopropílico de bimatoprost (tópico)	42 %**	19 %

\*\* $p < 0,01$  de Tukey

Figura 4

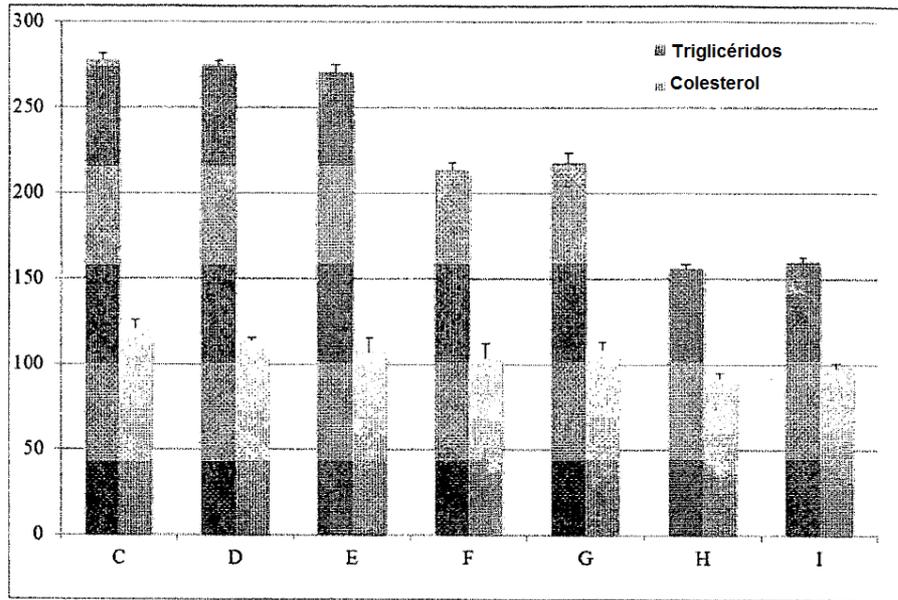


Figura 5

Número de grupo	Número de animales	Tratamiento	Dosis	Vía	Frecuencia
1	3	Vehículo	0,3 ml	Tópica en toda la parte derecha de la línea media del torso	C/d días 0-27
2	3	Latanoprost 0,005 %	15 mcg/0,3 ml	Tópica en toda la parte derecha de la línea media del torso	C/d días 0-27
3	3	Latanoprost 0,05 %	150 mcg/0,3 ml	Tópica en toda la parte derecha de la línea media del torso	C/d días 0-27
4	3	Latanoprost 0,5 %	1500 mcg/0,3 ml	Tópica en toda la parte derecha de la línea media del torso	C/d días 0-27

Figura 6

Grupo	Aumento medio de peso (g) ±SEM	Reducción frente al vehículo (%)
Vehículo (control)	167,7 (0,7)	
Latanoprost 0,005 %	160,3 (11,9)	4,4
Latanoprost 0,05 %	152,7 (6,4)	8,9*
Latanoprost 0,5 %	139,0 (1,2)	17,1**

\* $p < 0,05$  de Tukey. \*\* $p < 0,01$  de Tukey

Figura 7

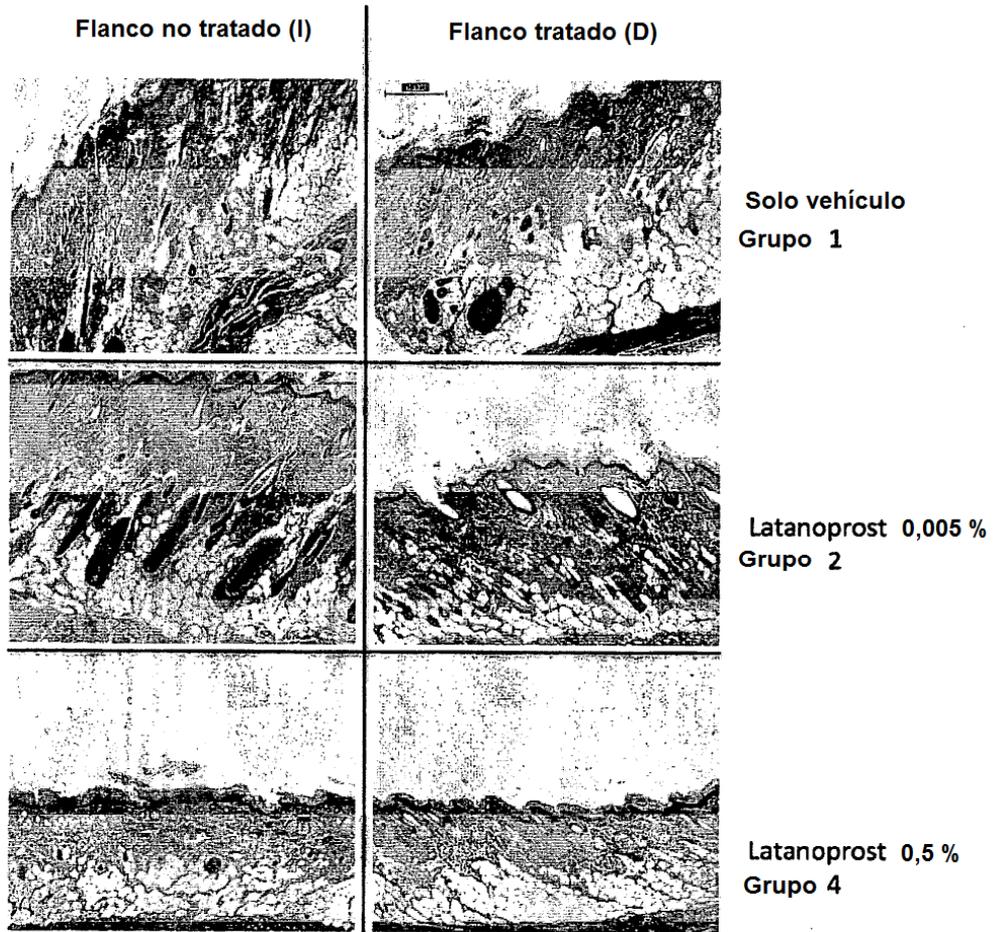


Figura 8

Grupo	Triglicéridos	LDL	HDL	HDL:LDL
Vehículo (control)	778±240 (116 %)	20,7±2,7	56,3±2,4	2,73
Latanoprost 0,005 %	899±240 (116 %)	23,0±4,0 (111 %)	57,3±3,3 (102 %)	2,49 (91 %)
Latanoprost 0,05 %	655±14 (84 %)	17,0±1,7 (82 %)	57,7±2,3 (102 %)	3,39 (124 %)
Latanoprost 0,5 %	563±85 (72 %)	14,3±1,8 (69 %)	59,3±2,3 (105 %)	4,14 (152 %)*

\*p<0,05 para superioridad unilateral de latanoprost 0,5 frente a vehículo

Figura 9

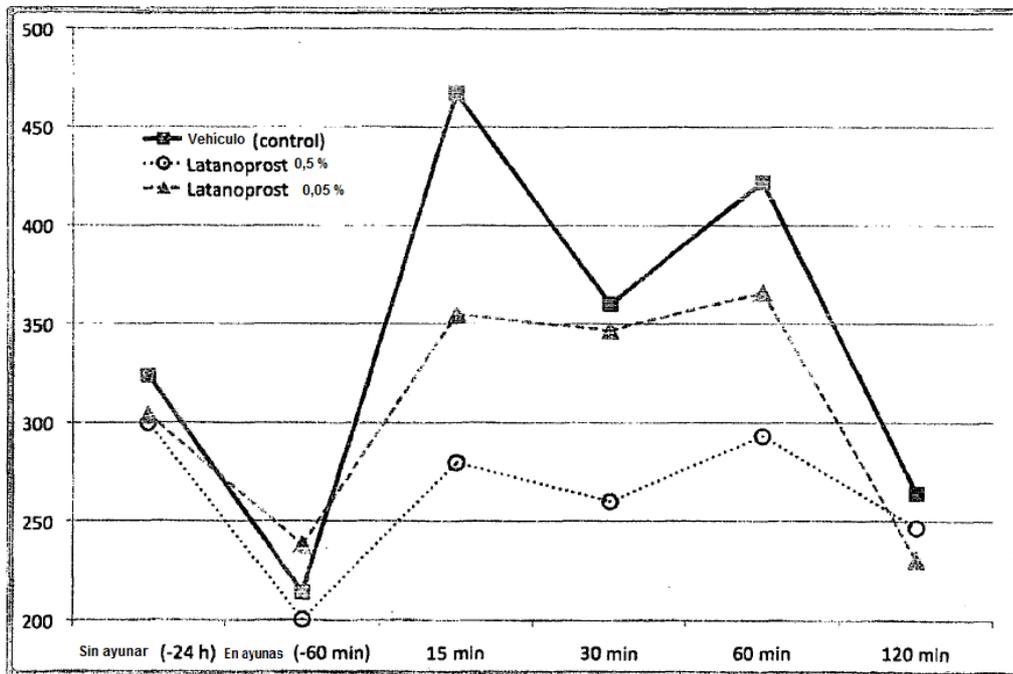


Figura 10

Grupo	AUC <sub>15-120</sub>	% de vehículo (control)
Vehículo (control)	38,512	
Latanoprost 0,005 %	38,337	100 %
Latanoprost 0,05 %	33,840	88 %
Latanoprost 0,5 %	28,532	74 %

Área bajo la curva de la glucosa sérica media, 15-120 minutos después de la carga de glucosa oral (AUC<sub>15-120</sub>), mg\*min\*dl<sup>-1</sup>

Figura 11

# ES 2 687 494 T3

Vía	Especie	Peso kg	Conc. mg/ml	Dosis ml/d	mg/d	mg/kg/d	mg/m <sup>2</sup> /d
Gota ocular	Humano	70	0,3	0,05	0,02	0,00002	0,008
Piel*	Humano	70	7	1	7	0,1	3,7
Piel	Ratón	0,03	1	0,1	0,1	3	10
Piel	Ratón	0,03	3	0,1	0,3	10	30
Piel	Rata	0,25	0,05	0,1	0,015	0,06	0,36
Piel	Rata	0,25	0,5	0,3	0,15	0,6	3,6
Piel	Rata	0,25	5	0,3	1,5	6	36

\*no analizado

Figura 12