

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 987**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2013 PCT/EP2013/052941**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13120935**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2013 E 13703834 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 2814473**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para terapia de combinación**

30 Prioridad:

16.02.2012 DK 201270076
16.02.2012 US 201261599623 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2019

73 Titular/es:

SANIONA A/S (100.0%)
Baltorpvej 154
2750 Ballerup, DK

72 Inventor/es:

HANSEN, HENRIK BJÖRK;
GRUNNET, MORTEN;
BENTZEN, BO HJORTH;
HYVELED-NIELSEN, LARS;
LASSEN, JØRGEN BUUS y
SUNDGREEN, CLAUD

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 704 987 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

Composiciones farmacéuticas para terapia de combinación

5 CAMPO TÉCNICO

La presente descripción se refiere al uso de composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación terapéuticamente efectiva de Tesofensina y Metoprolol para prevenir los efectos secundarios cardiovasculares de la Tesofensina, a la vez que deja sin cambios la robusta eficacia inhibidora en la ingesta de alimento y la pérdida de peso corporal.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

En las últimas décadas la prevalencia de la obesidad ha aumentado prácticamente en todas las poblaciones étnicas, raciales y socioeconómicas, en los dos géneros y en todos los grupos de edad. La obesidad está asociada con un riesgo significativamente mayor de diabetes tipo 2, coronariopatías, hipertensión y otras muchas dolencias y de mortalidad global por todas las causas. Por tanto, la reducción del peso es fundamental para el paciente obeso. Existe así un estímulo para crear tratamientos nuevos y alternativos para el abordaje de la obesidad.

La Tesofensina, es decir, (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3,4-diclorofenil)-2-(etoximetil)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octano], descrita por primera vez en el documento WO-97/30997, es un inhibidor de la recaptación de la monoamina triple en desarrollo para el tratamiento de la obesidad.

El documento WO-2005/070427 describe el uso de ciertos inhibidores de la recaptación de neurotransmisores monoaminérgicos para obtener una reducción sostenida del peso corporal. El documento WO-2009/065845 describe el uso de ciertos inhibidores de la recaptación de neurotransmisores monoaminérgicos para el tratamiento de los trastornos de sobreingesta. El documento WO 2009/080691 describe el uso de ciertos inhibidores de la recaptación de neurotransmisores monoaminérgicos en una combinación con agentes antiobesidad adicionales para el tratamiento de la obesidad.

La Tesofensina produce de forma efectiva una pérdida de peso en personas obesas de aproximadamente dos veces lo observado con los fármacos antiobesidad comercializados en la actualidad. Los resultados de los estudios clínicos con Tesofensina mostraron también que el compuesto tiene un buen perfil de seguridad y se tolera bien. Sin embargo, aunque no se observaron acontecimientos adversos cardiovasculares clínicamente relevantes o cambios en la presión arterial o en el pulso, se midieron algunos efectos cardiovasculares con ligeros aumentos en la frecuencia cardíaca y tendencias en la presión arterial. Aunque estos pequeños efectos no suponen un riesgo inmediato para el paciente, se ha suscitado cierta inquietud en términos médicos y de regulación basada en los estudios observacionales, acerca de que incluso cambios pequeños en los parámetros cardiovasculares pueden tener implicaciones a largo plazo en la evaluación de los beneficios/riesgos en los pacientes.

Los datos preclínicos y clínicos sugieren que la supresión del apetito es un mecanismo importante por el que la Tesofensina ejerce su robusto efecto de reducción del peso. De forma interesante, se ha demostrado que la fuerte respuesta hipofágica (es decir, menos apetito, descenso de la alimentación) al tratamiento con Tesofensina está relacionada con la estimulación central de la neurotransmisión noradrenérgica y dopaminérgica. Sin embargo, el modo de acción simpaticomimético de la Tesofensina también puede asociarse con las elevadas frecuencia cardíaca y presión arterial que se observan en los escenarios clínicos.

El documento WO-2009/080693 describe composiciones farmacéuticas que comprenden ciertos inhibidores de la recaptación de neurotransmisores monoaminérgicos en una combinación con ciertos bloqueantes beta, y el documento WO 2011/100659 describe un procedimiento para mejorar la elevación inducida por el fármaco de la presión arterial o el aumento en el latido cardíaco por la administración de un fármaco antihipertensivo.

Como dichas terapias de combinación parecen prometedoras, se han investigado las combinaciones farmacológicas de Tesofensina con agentes antihipertensivos que representan diferentes mecanismos de acción. Basándose en estos experimentos se encontró que algunos agentes antihipertensivos realmente interfieren con los efectos antiobesidad de la Tesofensina, y por tanto no son adecuados para dicha terapia de combinación. Por otra parte, otros agentes antihipertensivos son incapaces en la realidad de revertir el aumento en la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca inducido por la Tesofensina.

El Metoprolol, es decir, 1-(isopropilamino)-3-[4-(2-metoxietil)-fenoxi]-propan-2-ol, comercializado con varios nombres comerciales, es un bloqueante del receptor β_1 (adrenérgico) selectivo usado normalmente en el tratamiento de varios trastornos del sistema cardiovascular, y en particular en la hipertensión.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se sitúe dentro del
5 alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que el uso de Metoprolol, en una terapia de combinación específica con
Tesofensina, para el tratamiento de la obesidad, muestra resultados prometedores en términos de prevención de los
efectos cardiovasculares inducidos por la Tesofensina, a la vez que deja sin cambios el robusto efecto inhibitor de la
10 Tesofensina en la ingesta de alimento y la pérdida de peso corporal.

Por tanto, en un aspecto, la descripción proporciona un procedimiento de tratamiento, prevención o alivio de la
obesidad, o un trastorno asociado con la obesidad, y para el tratamiento, prevención o alivio de los efectos
secundarios cardiovasculares de la Tesofensina, en un organismo animal vivo, lo que incluye un ser humano,
15 comprendiendo el procedimiento comprende la etapa de administración a dicho organismo animal vivo que lo
necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la
misma; en una terapia de combinación con Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto la descripción proporciona una combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable
20 de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento, prevención o alivio
de la obesidad, o un trastorno asociado con la obesidad, y para el tratamiento, prevención o alivio de los efectos
secundarios cardiovasculares de la Tesofensina.

En un tercer aspecto la descripción proporciona una combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente
25 aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un
medicamento.

En un cuarto aspecto la descripción proporciona una combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente
aceptable de la misma; y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para el tratamiento,
30 prevención o alivio de la obesidad, o un trastorno asociado con la obesidad, y para el tratamiento, prevención o alivio
de los efectos secundarios cardiovasculares de la Tesofensina, en un mamífero, lo que incluye un ser humano.

En un quinto aspecto la descripción se refiere al uso de una combinación de Tesofensina, o una sal
farmacéuticamente aceptable de la misma; y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para la
35 fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de la obesidad, o un trastorno asociado con
la obesidad, y para el tratamiento, prevención o alivio de los efectos secundarios cardiovasculares de la
Tesofensina, en un mamífero, que incluye un ser humano.

En un sexto aspecto la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende Tesofensina, o una
40 sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en una terapia de combinación junto con una
composición farmacéutica que comprende Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el
tratamiento, prevención o alivio de la obesidad, o un trastorno asociado con la obesidad, y para el tratamiento,
prevención o alivio de los efectos secundarios cardiovasculares de la Tesofensina.

45 En un octavo aspecto la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad
terapéuticamente efectiva de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad
terapéuticamente efectiva de Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más
adyuvantes, excipientes, vehículos y/o diluyentes.

50 En un noveno aspecto la descripción proporciona un kit de piezas que comprende al menos dos formas de
dosificación unitaria separadas (A) y (B), donde (A) comprende Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable
de la misma; y (B) comprende Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente (C)
instrucciones para la administración simultánea, en secuencia o separada de la Tesofensina de (A) y el Metoprolol
de (B), a un paciente que lo necesita.

55 Para el experto en la materia serán evidentes otros objetos de la descripción a partir de la siguiente descripción
detallada y de los siguientes ejemplos.

DESCRIPCION DETALLADA

60 La Tesofensina es un inhibidor de la recaptación de la monoamina (ICM) de triple acción central con actividad
inhibidora intrínseca en la función de transportador de noradrenalina, serotonina y dopamina. Cuando se corrige con

placebo y efectos de la dieta, el tratamiento a largo plazo con Tesofensina produce una pérdida de peso de aproximadamente el 10% en pacientes obesos, que es el doble de lo conseguido mediante los fármacos antiobesidad comercializados en la actualidad.

- 5 El efecto antiobesidad de la Tesofensina se explica probablemente por la hipofagia dependiente de la dosis debida a estimulación de la saciedad, lo que sugiere que la Tesofensina actúa como un supresor del apetito para producir un balance energético negativo. Además, se ha demostrado también que la Tesofensina aumenta el gasto de energía nocturno en los sujetos humanos. Estos hallazgos han sido corroborados recientemente y extendidos en escenarios preclínicos, lo que demuestra que la Tesofensina induce una pérdida de peso robusta y sostenida en un modelo de
- 10 obesidad inducida por la dieta (OID) en ratas de que la caída de larga duración en el peso corporal está provocada por la supresión del apetito con un aumento gradual en el gasto de energía. De forma interesante, el efecto hipofágico de la Tesofensina en ratas OID depende de forma crítica de la actividad del adrenoceptor $\alpha 1$ estimulada, y en menor medida de la función del receptor D1 de la dopamina, lo que indica que la potenciación de la neurotransmisión noradrenérgica y dopaminérgica central conforma mecanismos importantes que subyacen al
- 15 robusto efecto supresor del apetito de la Tesofensina.

En general, el tratamiento crónico con Tesofensina se asocia con acontecimientos adversos menores, y con efectos cardiovasculares mínimos, lo que sugiere que la Tesofensina puede ser un tratamiento a largo plazo bien tolerado para la obesidad. Sin embargo, a este respecto, en personas obesas se han documentado elevaciones

20 dependientes de la dosis en la frecuencia cardiaca y aumentos significativos en la presión arterial para la dosis más alta ensayada. Por tanto, los autores de la invención sugieren la idea de que los efectos simpaticomiméticos de la Tesofensina también podrían asociarse con los efectos referidos en la función cardiovascular.

Para abordar esta hipótesis, los autores de la invención controlaron simultáneamente los efectos en la ingesta de

25 alimento y la regulación del peso corporal conjuntamente con parámetros cardiovasculares en ratas telemetrizadas (es decir, espontáneamente hipertensivas) después de la administración de Tesofensina en solitario, o en combinaciones de fármacos de Tesofensina con agentes hipertensivos que representan diferentes mecanismos de acción, es decir, Metoprolol (es decir, un antagonista de adrenoceptor $\beta 1$) y Telmisartán (es decir, un antagonista de receptor AT1 de angiotensión).

30

Sorprendentemente se ha descubierto ahora que el uso de Metoprolol, en una terapia de combinación específica con Tesofensina, para el tratamiento de la obesidad o trastornos asociados con la obesidad, muestra resultados prometedores en términos de prevención de los efectos cardiovasculares inducidos por Tesofensina, mientras deja

35 sin cambios la robusta eficacia inhibitoria de la Tesofensina en la ingesta de alimento y la pérdida de peso corporal.

Por tanto, en un aspecto, la presente descripción se refiere a una terapia de combinación que usa Tesofensina y Metoprolol para el tratamiento, prevención o alivio de la obesidad o de un trastorno asociado con la obesidad en un sujeto que padece dichos trastornos.

40 En otro aspecto la descripción se refiere a una combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de la obesidad, o un trastorno asociado con la obesidad, y para el tratamiento, prevención o alivio de los efectos secundarios cardiovasculares de la Tesofensina, en un mamífero, que incluye un ser humano.

45

Obesidad y trastornos asociados con la obesidad

La obesidad es una condición médica en la que se ha acumulado un exceso de grasa corporal hasta el punto de que puede tener un efecto adverso en la salud, lo que lleva a la reducción de la esperanza de vida y/o a un aumento en

50 los problemas de salud. El índice de masa corporal (IMC), una medida que compara peso y altura, define a las personas como con sobrepeso (preobesas) si su IMC está entre 25 y 30 kg/m², y obesas cuando es mayor que 30 kg/m².

En una realización preferida, la terapia de combinación de acuerdo con la descripción se considera útil para el

55 tratamiento de sujetos preobesos, es decir, que tienen un IMC entre 25 y 30 kg/m².

En otra realización preferida, la terapia de combinación de acuerdo con la descripción se considera útil para el tratamiento de sujetos obesos, es decir, que tienen un IMC superior a 30 kg/m².

60 En una tercera realización preferida, la terapia de combinación de acuerdo con la descripción se considera útil para el tratamiento de sujetos obesos mórbidos, es decir, que tienen un IMC superior a 35 kg/m².

En el contexto de la presente descripción un trastorno asociado con la obesidad es un trastorno o condición seleccionado de entre el grupo que consiste en trastornos de sobreingesta, bulimia nerviosa, trastorno por atracón, sobreingesta compulsiva, deterioro en la regulación del apetito, síndrome metabólico, diabetes tipo 2, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad inducida por fármacos, por ejemplo después de una terapia con fármacos antidepresivos o antipsicóticos.

Sales farmacéuticamente aceptables

Los compuestos activos para su uso de acuerdo con la descripción pueden proporcionarse en cualquier forma adecuada para la administración pretendida. Las formas adecuadas incluyen sales farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables, y formas de profármacos o profármacos del compuesto de la descripción.

Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, las sales de adición ácida inorgánicas y orgánicas no tóxicas tales como el clorhidrato, el bromhidrato, el nitrato, el perclorato, el fosfato, el sulfato, el formiato, el acetato, el aconato, el ascorbato, el bencenosulfonato, el benzoato, el cinamato, el citrato, el embonato, el enantato, el fumarato, el glutamato, el glucolato, el lactato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metanosulfonato, el naftaleno-2-sulfonato, el ftalato, el salicilato, el sorbato, el estearato, el succinato, el tartrato, el toluen-p-sulfonato, y similares. Dichas sales pueden formarse mediante procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica.

Los ejemplos de sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto químico de la descripción incluyen, sin limitación, el sodio, el potasio, el calcio, el magnesio, el cinc, el aluminio, el litio, la colina, el lisinio, y la sal de amonio, y similares, de un compuesto químico de la descripción que contiene un grupo aniónico. Dichas sales catiónicas pueden formarse mediante procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica.

En el contexto de la presente descripción las "sales onio" de compuestos que contienen N se consideran también sales farmacéuticamente aceptables. Las "sales onio" preferidas incluyen las sales de alquil-onio, las sales de cicloalquil-onio y las sales de cicloalquilalquil-onio.

Los ejemplos de formas de profármacos o profármacos del compuesto químico para su uso de acuerdo con la descripción incluyen ejemplos de profármacos adecuados de las sustancias para su uso de acuerdo con la descripción que incluyen compuestos modificados en uno o más grupos reactivos o derivables del compuesto principal. Tienen especial interés los compuestos modificados en un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo amino. Los ejemplos de derivados adecuados son ésteres o amidas.

Los compuestos químicos para su uso de acuerdo con la descripción pueden proporcionarse en formas solubles o insolubles junto con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como agua, etanol y similares. Las formas solubles puede incluir también formas hidratadas tales como el monohidrato, el dihidrato, el hemihidrato, el trihidrato, el tetrahidrato, y similares. En general, las formas solubles se consideran equivalentes a las formas insolubles para los fines de la presente descripción.

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto la descripción se refiere a una combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

En un aspecto adicional la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en una terapia de combinación junto con una composición farmacéutica que comprende Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento, prevención o alivio de la obesidad, o un trastorno asociado con la obesidad, y para el tratamiento, prevención o alivio de los efectos secundarios cardiovasculares de la Tesofensina.

En un aspecto adicional más la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad terapéuticamente efectiva de Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más adyuvantes, excipientes, vehículos y/o diluyentes.

Aunque los compuestos para su uso de acuerdo con la descripción pueden administrarse en forma del compuesto en bruto, se prefiere introducir los ingredientes activos, opcionalmente en forma de sales fisiológicamente aceptables, en una composición farmacéutica junto con uno o más adyuvantes, excipientes, vehículos, tampones, diluyentes y/u otros productos auxiliares farmacéuticos habituales.

En una realización preferida, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos o sales farmacéuticamente aceptables o derivados de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables por tanto, y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos, conocidos y usados en la técnica. El o los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de que son
5 compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no son perjudiciales para el receptor de los mismos.

La composición farmacéutica de la descripción puede administrarse a través de cualquier vía conveniente, que sea adecuada para la terapia deseada. Las vías de administración preferidas incluyen la administración oral, en particular en comprimido, en cápsula, en gragea, en polvo o en forma líquida, y la administración parenteral, en
10 particular inyección cutánea, subcutánea, intramuscular o intravenosa. La composición farmacéutica de la descripción puede ser fabricada por el experto en la materia usando procedimientos estándar y técnicas convencionales apropiadas para la formulación deseada. Cuando se desee, pueden emplearse composiciones adaptadas para proporcionar la liberación sostenida del ingrediente activo.

15 Pueden encontrarse detalles adicionales sobre técnicas de formulación y administración en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

La dosificación del compuesto de Fórmula I se determina como la API (Active Pharmaceutical Ingredient, ingrediente farmacéutico activo), es decir, se calcula como la base libre. La dosificación real de cada uno de los ingredientes
20 activos depende de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se trata, del modo de administración exacto, de la forma de administración y está dentro de la discreción del médico, y puede variarse por valoración de la dosificación para las circunstancias concretas de la presente descripción con el fin de producir el efecto terapéutico deseado.

25 Actualmente se cree que una dosificación diaria de Tesofensina en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg de ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 mg de ingrediente activo, es adecuada para tratamientos terapéuticos. La dosificación diaria de Tesofensina puede administrarse en una o varias dosis, por ejemplo dos, al día. En una realización, la dosificación diaria se administra en una dosis.
30

Actualmente se considera que la dosificación diaria de Metoprolol está en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg de ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. La dosificación diaria de Metoprolol puede administrarse en una o varias dosis, por ejemplo dos, al día. En una realización, la dosificación diaria se administra en una dosis.
35

Kits de piezas farmacéuticos

De acuerdo con la descripción se proporciona también un kit de piezas que comprende al menos dos formas de dosificación unitaria separadas (A) y (B), donde
40

(A) comprende Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

(B) comprende Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente

45 (C) instrucciones para la administración simultánea, en secuencia o separada de la Tesofensina de (A) y el Metoprolol de (B), a un paciente que lo necesita.

La Tesofensina para su uso de acuerdo con la descripción y el Metoprolol para su uso de acuerdo con la descripción pueden proporcionarse preferentemente en una forma que sea adecuada para la administración conjuntamente entre sí. En esto se pretende incluir los casos en que una u otra de las dos formulaciones puede administrarse (opcionalmente de forma repetida) antes, después y/o al mismo tiempo que la administración con el otro componente.
50

Además, la Tesofensina para su uso de acuerdo con la descripción y el Metoprolol para su uso de acuerdo con la descripción pueden administrarse en forma combinada, o por separado o por separado y en secuencia, donde la administración en secuencia puede ser cercana en el tiempo o alejada en el tiempo. Esto puede incluir en particular que dos formulaciones se administren (opcionalmente de forma repetida) con suficiente cercanía en el tiempo para que produzcan un efecto beneficioso para el paciente, que sea mayor en el curso del tratamiento de la condición de interés que si las dos formulaciones se administran (opcionalmente de forma repetida) en solitario, en ausencia de la
60 otra formulación, en el mismo curso de tratamiento. La determinación de si una combinación proporciona un efecto beneficioso mayor con respecto a, y en el curso de, el tratamiento de una condición determinada, dependerá de la condición que se trata o se previene, aunque puede conseguirse de forma rutinaria por el experto en la materia.

Cuando se usan en este contexto, los términos "administrado simultáneamente" y "administrado al mismo tiempo que" incluye estas dosis individuales de Tesofensina y se administran en un plazo de 48 horas, por ejemplo 24 horas, unas de otras.

- 5 Al poner los dos componentes en asociación entre sí se incluye que los componentes (A) y (B) pueden proporcionarse como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que posteriormente se reúnen para su uso de forma conjunta entre sí en la terapia de combinación; o se envasan y se presentan juntos como componentes separados de un "envase combinado" para su uso de forma conjunta entre sí en una terapia de
- 10 combinación.

Procedimientos de terapia

- 15 En otro aspecto la descripción proporciona procedimientos de tratamiento, prevención o alivio de la obesidad o una enfermedad asociada con la obesidad de un organismo animal vivo, que incluye un ser humano, comprendiendo el procedimiento la etapa de administración a dicho organismo animal vivo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En una realización preferida el trastorno asociado con la obesidad es un trastorno o condición seleccionado de entre el grupo que consiste en trastornos de sobreingesta, bulimia nerviosa, trastorno por atracón, sobreingesta compulsiva, deterioro en la regulación del apetito, síndrome metabólico, diabetes tipo 2, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad inducida por fármacos.

- 25 En la actualidad se cree que una dosificación diaria de Tesofensina en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg de ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 mg de ingrediente activo, es adecuada para tratamientos terapéuticos. La dosificación diaria de Tesofensina puede administrarse en una o varias dosis, por ejemplo dos, al día. En una realización, la dosificación diaria se administra en una dosis.

- 30 La dosificación diaria de Metoprolol se considera en la actualidad en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg de ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. La dosificación diaria de Metoprolol puede administrarse en una o varias dosis, por ejemplo dos, al día. En una realización, la dosificación diaria se administra en una dosis.

35 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La presente descripción se ilustra además con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- 40 la Fig. 1 muestra que la Tesofensina (suministro de 1,0-5,0 mg/kg, p.o.) inhibe de forma dependiente de la dosis la ingesta de alimento, reduce el peso corporal y estimula la actividad locomotora en ratas telemetrizadas [Panel A: Ingesta de alimento acumulada media (intervalos de 2 horas) medida durante 48 horas después de dosificación aguda de Tesofensina o vehículo salino. Panel B: Ingesta de alimento media medida durante 48 horas, promediada en los intervalos de fase de luz y oscuridad de 12 horas, respectivamente. Paneles C y D: Aumento de peso corporal
- 45 neto indicado en valores relativos (%) y absolutos (gramos), respectivamente, en comparación con el peso corporal medido antes de la dosificación en el día 0. Panel E: Actividad locomotora media medida durante 48 horas, promediada en los intervalos de fase de luz y oscuridad de 12 horas correspondientes, respectivamente. Las barras horizontales oscuras y blancas situadas debajo del eje x indican fases de luz y oscuridad de 12 horas, respectivamente. Abreviaturas: VEH, vehículo; TESO, tesofensina. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 (en comparación
- 50 con VEH)];

- la Fig. 2 muestra que la Tesofensina (suministro de 1,0-5,0 mg/kg, p.o.) eleva de forma dependiente de la dosis la frecuencia cardíaca y la presión arterial en ratas telemetrizadas [Panel A: Frecuencia cardíaca media \pm EEM promediada en intervalos de 12 horas. Panel B: Presión arterial diastólica media promediada en intervalos de 12
- 55 horas. Panel C: Presión arterial sistólica media promediada en intervalos de 12 horas. Las barras horizontales oscuras y blancas situadas debajo del eje x indican fases de luz y oscuridad de 12 horas, respectivamente. Abreviaturas: VEH, vehículo; TESO, tesofensina; lpm, latidos por minuto. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 (en comparación con VEH)];

- 60 la Fig. 3 muestra los efectos de dosis-respuesta de Metoprolol (suministro de 10, 20 mg/kg, p.o.) en combinación con Tesofensina (3,0 mg/kg, p.o.), y que el Metoprolol no afecta a los efectos hipofágicos y de reducción del peso de la Tesofensina, pero bloquea la actividad locomotora inducida por la Tesofensina en ratas telemetrizadas [Panel A:

Ingesta de alimento acumulada media (intervalos de 2 horas) medida durante 48 horas después de la administración aguda de combinaciones de Metoprolol + Tesofensina o vehículo salino. Panel B: Ingesta de alimento media medida durante 48 horas, promediada en los intervalos de fase de luz y oscuridad de 12 horas, respectivamente. Paneles C y D: Aumento de peso corporal neto indicado en valores relativos (%) y absolutos (gramos) en comparación con el peso corporal medido antes de la dosificación en el día 0. Panel E: Actividad locomotora media medida durante 48 horas, promediada en los intervalos de fase de luz y oscuridad de 12 horas, respectivamente. Las barras horizontales oscuras y blancas situadas debajo del eje x indican fases de luz y oscuridad de 12 horas, respectivamente. Abreviaturas: VEH, vehículo, TESO, tesofensina; MET, Metoprolol. **p<0,01, ***p<0,001 (en comparación con VEH+VEH); #p<0,05, ##p<0,01 (en comparación con VEH + TESO 3,0)];

10

la Fig. 4 muestra que el Metoprolol bloquea de forma dependiente de la dosis el aumento inducido por la tesofensina en la frecuencia cardiaca y la presión arterial en ratas telemetrizadas [Panel A: Frecuencia cardiaca media \pm EEM promediada en intervalos de 12 horas. Panel B: Presión arterial diastólica media promediada en intervalos de 12 horas. Panel C: Presión arterial sistólica media promediada en intervalos de 12 horas. Las barras horizontales oscuras y blancas situadas debajo del eje x indican fases de luz y oscuridad de 12 horas, respectivamente. Abreviaturas: VEH, vehículo; TESO, tesofensina; MET, Metoprolol. **p<0,01, ***p<0,001 (en comparación con VEH+VEH); #p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 (en comparación con VEH + TESO 3,0)];

la Fig. 5 muestra los efectos de dosis-respuesta del Telmisartán (1,0, 3,0 mg/kg, p.o.) en combinación con tesofensina (3,0 mg/kg, p.o.), y que el Telmisartán no afecta a los efectos hipofágicos y de reducción del peso de la Tesofensina, y no tiene efecto en la actividad locomotora inducida por la tesofensina en ratas telemetrizadas [Panel A: Ingesta de alimento acumulada media (intervalos de 2 horas) medida durante 48 horas después de la administración aguda de combinaciones de Telmisartán + Tesofensina o vehículo salino. Panel B: Ingesta de alimento media medida durante 48 horas, promediada en los intervalos de fase de luz y oscuridad de 12 horas, respectivamente. Paneles C y D: Aumento de peso corporal neto indicado en valores relativos (%) y absolutos (gramos) en comparación con el peso corporal medido antes de la dosificación en el día 0. Panel E: Actividad locomotora media medida durante 48 horas, promediada en los intervalos de fase de luz y oscuridad de 12 horas, respectivamente. Las barras horizontales oscuras y blancas situadas debajo del eje x indican fases de luz y oscuridad de 12 horas, respectivamente. Abreviaturas: VEH, vehículo; TESO, Tesofensina; TEL, Telmisartán. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 (en comparación con VEH+VEH)]; y

la Fig. 6 muestra los efectos del tratamiento farmacológico combinado de Tesofensina + Telmisartán en la frecuencia cardiaca y la presión arterial en ratas telemetrizadas [Panel A: Frecuencia cardiaca media \pm EEM promediada en intervalos de 12 horas. Panel B: Presión arterial diastólica media promediada en intervalos de 12 horas. Panel C: Presión arterial sistólica media promediada en intervalos de 12 horas. Las barras horizontales oscuras y blancas situadas debajo del eje x indican fases de luz y oscuridad de 12 horas, respectivamente. Las barras horizontales oscuras y blancas situadas debajo del eje x indican fases de luz y oscuridad de 12 horas, respectivamente. Abreviaturas: VEH, vehículo; TESO, Tesofensina; TEL, Telmisartán. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 (en comparación con VEH+VEH); #p<0,05 (en comparación con VEH + TESO 3,0)].

40

EJEMPLOS

La descripción se ilustra adicionalmente con referencia al siguiente ejemplo.

45 Cuidado y alojamiento de los animales

Se alojaron ratas Sprague-Dawley normotensas macho de cinco meses de vida (508 ± 18 g, Harlan, Horst, Países Bajos) en jaulas de plexiglás de base sólida con virutas de madera sin polvo y un tubo de cartón. Las salas de alojamiento se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (luces apagadas: 1.500 h). La temperatura ambiente fue de 18,0 a 22,0°C y la humedad relativa del aire del 40 al 60%. Una tenue luz roja era la única fuente de iluminación durante el periodo oscuro. Las ratas tenían acceso a pienso estándar (Altromin 1324, 10% kcal de grasas, densidad energética 2,85 kcal por g, Altromin GmbH, Lage, Alemania) y agua a voluntad. Todos los experimentos fueron aprobados (nº de autorización 2007/561-1343) y se realizaron de acuerdo con las directrices de la Inspección de Experimentación con Animales, Ministerio de Justicia, Dinamarca.

55

Alimentación y monitorización cardiovascular en tiempo real simultáneas en ratas telemetrizadas

Configuración de telemetría

60 Se implantó en las ratas en los Harlan Laboratories, Horst, Países Bajos, transmisores Physiotel PA-C40 de Data Science International (DSI, St. Paul, EE.UU.) de acuerdo con la descripción del fabricante. En resumen, se anestesió a las ratas con isoflurano, se les aplicó ventilación y se realizó una laparotomía en condiciones asépticas. Se insertó

un catéter de presión y se selló en su lugar con Vetbond (3M, St. Paul, EE.UU.) en la aorta abdominal aislada. Finalmente, se colocó el transmisor en la parte superior del intestino, en paralelo al eje largo del cuerpo, y se aseguró a la pared abdominal, donde después de cerrar la piel y la capa de músculo abdominal con suturas solubles se permitió en los animales una recuperación posquirúrgica completa antes de la entrega. Se recogieron datos de presión arterial (presión arterial sistólica y diastólica) y frecuencia cardíaca (frecuencia de pulso) en una tasa de muestreo de 500 Hz usando Dataquest A.R.T (v.4.3) y software Ponemah (v.5.0) (DSI, St. Paul, EE.UU.) usando valores de calibrado proporcionados en fábrica para los transmisores individuales y un Ambient Pressure Reference Monitor (DSI, St. Paul, EE.UU.) para asegurar medidas precisas de presión arterial. Los datos se recogieron de modo continuo durante 48 h y se agruparon en intervalos de 5 s.

10

Monitorización de la alimentación en tiempo real en ratas telemetrizadas

Transcurridas 2-3 semanas de recuperación posquirúrgica, se trasladó a las ratas a jaulas de monitorización con ingesta totalmente automatizada (HM-2, MBRose, Faaborg, Dinamarca) modificadas para determinar simultáneamente la ingesta de alimento individualizada (por microchip, véase más adelante) y el estado cardiovascular (por telemetría). Para un análisis de telemetría combinado, se colocaron dos receptores (RPC-1, Data Sciences International, St. Paul, MN) en una base de cada una de las jaulas de monitorización de ingesta de alimento HM-2 con lo que se cubrió completamente el área superficial de la jaula. Las jaulas de monitorización de ingesta de alimento HM-2 modificadas se colocaron en un armario ventilado modificado con puertas a prueba de luz y un kit de luz para control con base de armario del ciclo de luz-oscuridad (Scanbur BK, Karlsunde, Dinamarca) que es similar al de las salas de alojamiento. La temperatura del armario fue de 24,0 a 26,0°C y la humedad relativa del aire del 40 al 60%. Los animales se habituaron al sistema de monitorización de ingesta de alimento HM-2 durante al menos 5 días antes del inicio de los procedimientos de tratamiento farmacológico. Antes de volver a alojarlas en las jaulas de monitorización de ingesta de alimento totalmente automatizadas, se inyectó subcutáneamente en las ratas un microchip (#402575, eVet, Haderslev, Dinamarca) para identificar simultáneamente, y en modo en tiempo real para llevar un seguimiento de la conducta alimentaria de cada animal individual durante todo el experimento. La actividad locomotora se detectó mediante un sensor de infrarrojo integrado colocado encima de la jaula. Los ajustes estándar de la unidad de control HM-2 se han referido previamente en detalles adicionales⁷. Todos los fármacos y el vehículo salino se administraron 30 min antes del inicio de la oscuridad. Todas las ratas recibieron el mismo tratamiento en cada experimento individual, es decir, se usó un diseño de estudio en paralelo, y se usó un periodo de lavado de al menos 5 días entre tratamientos para garantizar el restablecimiento de los niveles basales de ingesta de alimento, actividad locomotora, frecuencia cardíaca y presión arterial. La jaula principal se retiró del sistema de monitorización de ingesta de alimento HM-2 durante el procedimiento de administración del fármaco y se repuso de inmediato tras completar la administración del fármaco, tras lo cual se reanudó la monitorización automatizada de la conducta alimentaria y los parámetros cardiovasculares de cada animal individual. El peso corporal se midió diariamente. Se realizaron análisis de peso corporal e ingesta de alimento microestructural usando un software de comunicación de datos (HMView, MBRose, Faaborg, Dinamarca).

Estadísticas

40

Los datos se suministraron a un programa de análisis gráfico y estadístico estándar (GraphPad Prism v.4.03). Los datos del peso corporal se calcularon como valores absolutos (g) o como el aumento de peso corporal diario con respecto (nivel de control = 100%) al primer día de administración del fármaco (día 0). El aumento de peso corporal y la ingesta de alimento se expresaron como medias \pm EEM de n animales individuales. Después de la adquisición de los datos de telemetría, se calcularon medias de 12 horas usando Microsoft Excel 2007. Finalmente, el análisis estadístico y la presentación de datos (media \pm EEM) se realizaron usando GraphPad Prism v.4.03). Todos los datos se evaluaron usando ANOVA de una dirección con medidas repetidas y se aplicó una prueba post-hoc de Tukey para realizar comparaciones estadísticas entre grupos de tratamiento. Un valor p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

50

Fármacos

La Tesofensina (8-azabicyclo[3,2,1]octano,3-[3,4-diclorofenil]-2-(etoximetil)-8-metil-[1R-(2-endo,3-exo)]-2-hidroxi-1,2,3-propanoicarboxilato) es un derivado de un citrato de azabicyclooctano, sintetizado en el Departamento de Química Médica, NeuroSearch A/S.

55

Metoprolol y Telmisartán se adquirieron en Sigma (St. Louis, MO). Tesofensina y Metoprolol se disolvieron en solución salina al 0,9%, mientras que Telmisartán se disolvió en NaOH 1 N y posteriormente se valoró con HCl 1 N hasta pH 7,4.

60

Todos los fármacos se administraron p.o. (1,0 ml/kg). En experimentos de combinación de fármacos, la tesofensina y todos los fármacos antihipertensivos se administraron simultáneamente (con separación <1 min) como soluciones de

fármacos separadas.

RESULTADOS

5 Efectos en la ingesta de alimento y el peso corporal

La administración de Tesofensina aguda desencadenó de forma robusta una reducción de la ingesta de alimento en ratas telemetrizadas (Fig. 1A y 1B). La ingesta de alimento en ratas tratadas con tesofensina disminuyó de forma dependiente de la dosis y del tiempo con la dosis oral más elevada (5,0 mg/kg) en las 12 horas posteriores a la dosificación reduciendo la ingesta de alimento a aproximadamente el 50% del nivel de control ($p < 0,001$). El efecto hipofágico de la tesofensina se mantuvo durante hasta 12 horas (todas las dosis), 24 horas (3,0-5,0 mg/kg) y 48 horas (5,0 mg/kg) después de la dosificación, respectivamente, después de lo cual la ingesta de alimento recuperó los niveles basales (Fig. 1B). El efecto hipofágico de la tesofensina se produjo en paralelo con una reducción dependiente de la dosis correspondiente en el peso corporal (aumento de peso corporal negativo) con las dosis más elevadas (3,0-5,0 mg/kg) lo que produjo una pérdida de peso corporal neta significativa del 1,0-1,5% (equivalente a 8-11 g, en comparación con el peso corporal de ratas tratadas con vehículo) siendo evidente durante al menos 48 horas después de la administración del fármaco (Fig. 1C y 1D). La Tesofensina indujo también de forma dependiente de la dosis un aumento significativo, aunque de corta duración, en la actividad locomotora en el intervalo de dosis de 3,0-5,0 mg/kg (Fig. 1E).

La dosis intermedia (3,0 mg/kg) de tesofensina se seleccionó para ulterior caracterización en estudios de combinación de fármacos aguda con los agentes hipertensivos, Metoprolol (Fig. 3) y Telmisartán (Fig. 5), respectivamente. Estos estudios de interacción farmacológica indicaron que ninguno de los fármacos antihipertensivos mostró un efecto sobre la ingesta de alimento o la regulación del peso corporal de por sí, y tampoco afectaron a las reducciones inducidas por la tesofensina en la ingesta de alimento (Fig. 3A, 3B, 5A, 5B) y el peso corporal (Fig. 3C, 3D, 5C, 5D). En cambio, el Metoprolol (Fig. 3E, $p < 0,05$ en comparación con la tesofensina en solitario), pero no el Telmisartán (Fig. 5E, $p = 0,98$ en comparación con la tesofensina en solitario), impidió completamente el efecto inductor de la actividad locomotora de la tesofensina.

30 Efectos en los parámetros cardiovasculares

Como se esperaba, la monitorización telemétrica de la presión arterial y la frecuencia cardíaca mostró una clara variación diurna (Fig. 2), con mayor presión arterial y frecuencia cardíaca observadas durante el periodo activo (nocturno).

El tratamiento agudo con tesofensina originó un aumento dependiente de la dosis en la frecuencia cardíaca para todas las dosis ensayadas, que duró hasta 48 horas después del tratamiento (Fig. 2A). De forma similar, se observó un aumento moderado dependiente de la dosis en la presión arterial sistólica hasta 48 horas después de la administración del fármaco (3,0 mg/kg y 5,0 mg/kg) (Fig. 2C). El efecto de 3,0 mg/kg de tesofensina en la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica superó en duración a los efectos hipofágicos de 3,0 mg/kg de tesofensina. Se observó también una tendencia hacia un aumento dependiente de la dosis en la presión arterial diastólica, aunque la dosis más elevada no alcanzó significación estadística ($p = 0,204$, Fig. 2B).

Se realizaron dos estudios farmacológicos de combinación para investigar si el tratamiento antihipertensivo podría prevenir o reducir la hipertensión secundaria y la elevación de la frecuencia cardíaca causada por la tesofensina. El cotratamiento con tesofensina (3,0 mg/kg) y el antagonista del adrenorreceptor β_1 Metoprolol (10 mg/kg y 20 mg/kg) revirtieron completamente la taquicardia inducida por la tesofensina (Fig. 4A). Sin embargo, el efecto reductor de la frecuencia cardíaca del Metoprolol se observó solo durante las primeras 24 horas posteriores a la administración, mientras que la frecuencia cardíaca se normalizó a niveles de control en los grupos de combinación Metoprolol + Tesofensina (Fig. 4A). Los efectos de corta duración del Metoprolol reflejan las propiedades farmacocinéticas en la rata. Se observó también una normalización de la presión arterial sistólica después de cotratamiento con Metoprolol (20 mg/kg) durante hasta 24 horas (Fig. 4C). De forma similar, el aumento evocado por la tesofensina en la presión diastólica durante la primera fase de luz (12-24 horas después del tratamiento) se invirtió con el cotratamiento con Metoprolol (20 mg/kg, Fig. 4B). Cuando se administró en solitario, el Metoprolol (20 mg/kg) no produjo ningún efecto significativo en la presión arterial diastólica en las primeras 24 horas (Fig. 4).

En un estudio de combinación de fármacos posterior, se investigaron la tesofensina y el antagonista de receptores de AT1 Telmisartán. Como en el estudio del Metoprolol, se encontró que una dosis similar (3,0 mg/kg) de tesofensina elevaba significativamente la frecuencia cardíaca. El cotratamiento con Telmisartán (1,0 y 3,0) no revirtió el aumento en la frecuencia cardíaca después de la administración de tesofensina, y con la dosis más elevada de Telmisartán combinada con tesofensina los autores de la invención observaron un aumento significativo en la frecuencia cardíaca en comparación con la administración de tesofensina en solitario (Fig. 6A). Aunque se encontró

que el cotratamiento con Telmisartán atenuaba los aumentos en la presión arterial diastólica y sistólica producidos por la Tesofensina, no consiguió una prevención significativa de la hipertensión inducida por la Tesofensina ($p > 0,05$, en comparación con la Tesofensina en solitario, Fig. 6B, 6C). El Telmisartán en solitario (3,0 mg/kg) no tuvo efecto en la frecuencia cardíaca y la presión arterial (Fig. 6).

5 DISCUSIÓN

La pérdida de peso se acompaña a menudo de un aumento en las sensaciones percibidas de hambre y apetito, que se ha identificado como un importante predictor de la reincidencia de peso, y por tanto se considera que la supresión de la función del apetito es muy importante para mantener la pérdida de peso.

Informes clínicos y preclínicos recientes han indicado que la Tesofensina actúa como un fuerte supresor del apetito al activar sensaciones de saciedad y plenitud, que según se cree es un mecanismo clave que subyace al robusto efecto antiobesidad de la Tesofensina. Por ello, los datos actuales sobre la anorexia inducida por la Tesofensina en ratas telemetrizadas avalan adicionalmente esta opinión. La Tesofensina activó de forma dependiente de la dosis una rápida respuesta hipofágica que duró hasta 12-48 horas, dependiendo de la dosis administrada. El efecto anorexígeno de larga duración de la Tesofensina sugiere que el metabolito M1 primario bioactivo (que es también un ICM triple) de la Tesofensina contribuyó al efecto hipofágico y de reducción del peso en ratas, ya que el metabolito M1 muestra concentraciones de estado estacionario significativamente mayores y un $T_{1/2}$ más largo en roedores.

En cambio, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario humanas de M1 son aproximadamente un 60% inferiores en comparación con las de la Tesofensina, lo que implica que la contribución de M1 a la actividad en general podría ser menor en los seres humanos. Además, se sugiere que el aumento en el metabolismo energético puede contribuir en potencia a la robusta pérdida de peso inducida por la Tesofensina. En consecuencia, un reciente estudio de calorimetría respiratoria indicaba un aumento moderado en la oxidación de grasas y la termogénesis nocturna después de tratamiento con Tesofensina de corta duración en hombres con sobrepeso o moderadamente obesos. Además, mientras las ratas OID muestran reducciones sostenidas a largo plazo en el peso corporal durante el tratamiento crónico con regímenes de Tesofensina, la hipofagia es más pronunciada durante la primera semana de tratamiento seguida por un desarrollo gradual de tolerancia al efecto anorexígeno de la Tesofensina, existiendo así una concordancia indirecta con los hallazgos clínicos.

En el presente estudio, la Tesofensina aumentó de forma dependiente de la dosis la actividad locomotora durante la primera fase de oscuridad de 12 horas, y así puede postularse que el aumento en la actividad locomotora puede haber contribuido a la pérdida de peso en ratas telemetrizadas, por ejemplo, provocando cambios en la conducta de búsqueda de alimento o en el gasto de energía. Sin embargo, el efecto hipofágico de la Tesofensina fue más potente y más duradero (hasta 48 horas) comparado con la capacidad de la Tesofensina de inducir actividad locomotora (hasta 12 horas). A este respecto, es probable que la diferente farmacodinámica temporal en la ingesta de alimento y la actividad locomotora esté asociada con la farmacocinética de la Tesofensina.

En comparación con la Tesofensina, el metabolito M1 tiene un $T_{1/2}$ más largo (véase más arriba) con una potencia *in vivo* cuatro o cinco veces menor en la inhibición del transportador de recaptación de la dopamina, lo que sostiene que el metabolito no contribuyó significativamente a la actividad locomotora inducida por la Tesofensina. Además, la evidencia de que el Metoprolol impidió completamente el efecto estimulador locomotor de la Tesofensina sin afectar a la eficacia de la Tesofensina en la hipofagia y la reducción del peso corporal indica que el aumento moderado en la actividad locomotora no promovió un aumento en el metabolismo energético. A partir de estos datos, los autores de la invención infieren que los efectos locomotores no tuvieron influencia en los efectos de supresión del apetito y pérdida de peso de la Tesofensina. Además, puede especularse acerca de que el Metoprolol antagonizó la actividad locomotora inducida por la Tesofensina mediante la acción indirecta en la neurotransmisión dopaminérgica del estriado, ya que se ha referido que varios bloqueantes β_1 inhiben la liberación de dopamina estriatal en ratas.

El hallazgo preclínico de los efectos cardiovasculares de Tesofensina en ratas despiertas y con movimiento libre está de acuerdo con los hallazgos clínicos, que muestran también elevaciones importantes dependientes de la dosis en la frecuencia cardíaca a niveles de dosis inferiores a los requeridos para elevar la presión arterial diastólica y sistólica. De forma interesante, los efectos cardiovasculares duraron más que los efectos hipofágicos después de la administración aguda de Tesofensina. Dado que la Tesofensina y el metabolito M1 muestran una inhibición equipotente de la recaptación de la noradrenalina *in vitro*, es probable que el metabolito M1 contribuya a los efectos cardiovasculares de la Tesofensina.

Dado que el bloqueo del adrenorreceptor β_1 por la coadministración de Metoprolol previno totalmente los efectos cardiovasculares de la Tesofensina, este hecho indica convincentemente que el componente inhibitorio de la recaptación noradrenérgica de la Tesofensina es con diferencia el denominador más importante para los efectos adversos cardiovasculares de la Tesofensina.

En este informe no se aborda si la Tesofensina podría afectar o no a la presión arterial y la frecuencia cardiaca de forma diferente en ratas obesas y es preciso esperar a otros estudios. Debe observarse también que las presentes observaciones se limitan a los efectos agudos de la Tesofensina, y no excluyen que el cambio en los parámetros cardiovasculares en ratas telemetrizadas después del tratamiento crónico con Tesofensina pueda asemejarse más a los hallazgos clínicos. En buena concordancia también con los informes clínicos y preclínicos, la Tesofensina produjo una fuerte respuesta hipofágica con una pérdida correspondiente de peso corporal en ratas telemetrizadas. Usando ratas de peso normal alimentadas con pienso, la eficacia y el patrón temporal de la hipofagia inducida por la Tesofensina y la reducción del peso observada en el presente estudio está de acuerdo con hallazgos similares en ratas OID, lo que indica que los efectos antiobesidad agudos de la Tesofensina también pueden estudiarse en ratas no obesas telemetrizadas.

En general, los ajustes experimentales *in vivo* usados en el presente estudio, que permiten una monitorización sincrona avanzada de los parámetros cardiovasculares y de ingesta de alimento en modo en tiempo real, representan un argumento y una metodología válida para estudiar simultáneamente los efectos antiobesidad y en las constantes vitales clínicamente relevantes de los fármacos antiobesidad.

De forma interesante, los presentes resultados sugieren un perfil farmacodinámico diferente de la terapia de combinación Tesofensina + bloqueante β_1 en comparación con Sibutramina, un inhibidor doble de recaptación de serotonina y noradrenalina. La Sibutramina muestra una pérdida de peso más bien moderada y elevaciones significativas de la frecuencia cardiaca y la presión arterial en pacientes obesos, lo que constituye una importante preocupación acerca de la utilidad clínica de la Sibutramina.

Un estudio clínico en pacientes hipertensos obesos indicó que el tratamiento de Sibutramina con tratamiento combinado de antagonista del canal del Ca^{2+} + inhibidores ACE o Metoprolol + hidroclorotiacida, respectivamente, atenuó de forma significativa los efectos antiobesidad de la Sibutramina. Esta última combinación influyó de forma especialmente negativa en la eficacia de reducción del peso de la Sibutramina que puede explicarse por la observación común de que los bloqueantes β pueden inducir un aumento de peso de por sí.

En cambio, la terapia con Metoprolol no interfirió significativamente con los efectos metabólicos y antiobesidad de la Sibutramina en un estudio en pacientes obesos normotensos, lo que deja si resolver hasta ahora si el tratamiento con bloqueante β_1 combinado es viable para reducir los efectos adversos cardiovasculares de la Sibutramina en sujetos obesos. En este contexto, debe observarse que se cree que los efectos anorexígenos de la Sibutramina están asociados estrechamente con la función adrenerreceptora de α_1 y β_1 , ya que la hipofagia inducida por la Sibutramina es antagonizada por la Prazosina y el Metoprolol, respectivamente.

Las implicaciones de estos estudios pueden ser que los fármacos antiobesidad con actividad noradrenérgica tendrán potencialmente menos eficacia antiobesidad cuando se combinan con bloqueantes β para mejorar posibles efectos cardiovasculares simpáticos. Sin embargo, el presente estudio sugiere que puede que no suceda así en la Tesofensina, ya que el tratamiento combinado con Metoprolol no influyó en los efectos antiobesidad de la Tesofensina. En este caso, esta observación indica una clara separación farmacodinámica entre dos mecanismos de acción distintos e importantes de la Tesofensina, en concreto, los efectos antiobesidad asociados con la estimulación de adrenerreceptores β_1 y los efectos cardiovasculares ligados a un aumento de la función de adrenerreceptores β_1 . Se ha sugerido que el efecto de los adrenerreceptores β_1 de la Tesofensina es secundario a un bloqueo de la recaptación de noradrenalina sináptica hipotalámica que lleva a la inhibición de los circuitos de señalización del apetito intrahipotalámicos para evocar respuestas de saciedad.

En cambio, resulta más probable que los efectos cardiovasculares de la Tesofensina estén mediados por un aumento del tono noradrenérgico periférico. También en contraste con la Sibutramina, el efecto anorexígeno de la Tesofensina requiere la estimulación de la función del adrenerreceptor β_1 y D_1 de la dopamina para obtener una actividad completa de supresión del apetito en ratas OID, con lo que se apunta indirectamente a la posibilidad de que el tratamiento con Tesofensina conduzca al reclutamiento de la neurotransmisión dopaminérgica. Este hecho es relevante, ya que los sujetos humanos obesos tienen índices de deterioro de la actividad dopaminérgica central que, según se piensa, instigan una conducta de sobreingesta para compensar el descenso del impulso hedonista.

En voluntarios humanos sanos la Tesofensina bloquea el transportador de recaptación de dopamina neuronal (DAT) en dosis que provocan pérdida de peso en personas obesas. Este hallazgo indica que el efecto potenciador de la dopamina de la Tesofensina interviene en la mediación del efecto reductor del peso.

En conclusión, los autores de la invención muestran que el tratamiento combinado de Tesofensina y Metoprolol conserva la eficacia antiobesidad de la Tesofensina a la vez que previene las elevaciones en la frecuencia cardiaca y la presión arterial en ratas. Estos hallazgos invitan a la posibilidad de que el tratamiento antihipertensivo

combinado con la Tesofensina sería eficaz también en pacientes obesos.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de la obesidad o de un trastorno asociado con la obesidad seleccionado de entre el grupo que consiste en trastornos de sobreingesta, bulimia nerviosa, trastorno por atracón, sobreingesta compulsiva, deterioro en la regulación del apetito, síndrome metabólico, diabetes tipo 2, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad inducida por fármacos en un organismo animal vivo, y para prevenir o aliviar los efectos secundarios cardiovasculares de la Tesofensina.
2. La combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el trastorno asociado con la obesidad es diabetes tipo 2.
3. La combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la Tesofensina se administra en una dosis comprendida entre 0,1 y 1 mg de API al día.
4. La combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el Metoprolol se administra en una dosis comprendida entre 25 y 200 mg de API al día.
5. La combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el organismo animal vivo es un sujeto que tiene un IMC superior a 30 kg/m².
6. La combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el organismo animal vivo es un sujeto que tiene un IMC entre 25 y 30 kg/m².
7. La combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el organismo animal vivo es un sujeto que tiene un IMC superior a 35 kg/m².
8. La combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho organismo animal vivo es un ser humano.
9. La combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y dicho Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están presentes en una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad terapéuticamente efectiva de Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más adyuvantes, excipientes, vehículos y/o diluyentes.
10. La combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la Tesofensina se administra en una o dos dosificaciones al día.
11. La combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el Metoprolol se administra en una o dos dosificaciones al día.
12. La combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la Tesofensina y el metoprolol se administran en una forma combinada.
13. La combinación de Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 11, donde la Tesofensina y el Metoprolol se administran por separado.
14. Un kit de piezas para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de la obesidad o un trastorno

relacionado con la obesidad seleccionado de entre el grupo que consiste en trastornos de sobreingesta, bulimia nerviosa, trastorno por atracón, sobreingesta compulsiva, deterioro en la regulación del apetito, síndrome metabólico, diabetes tipo 2, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad inducida por fármacos, y para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de los efectos secundarios cardiovasculares de la Tesofensina en un organismo animal vivo, que incluye un ser humano, donde dicho kit de piezas comprende al menos dos formas de dosificación unitaria separadas (A) y (B), donde

(A) comprende Tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

10 (B) comprende Metoprolol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde la Tesofensina de (A) y el Metoprolol de (B) se administran simultáneamente, en secuencia o por separado a un paciente que lo necesita.

Fig. 1A

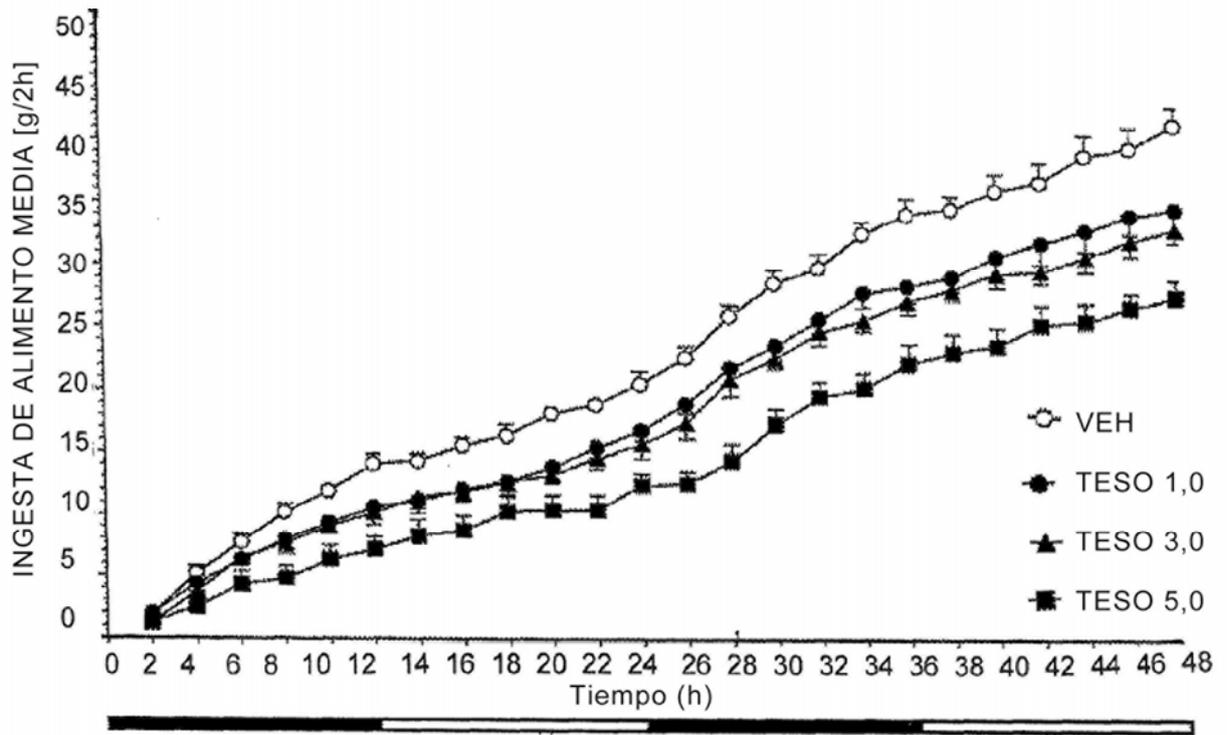


Fig. 1B

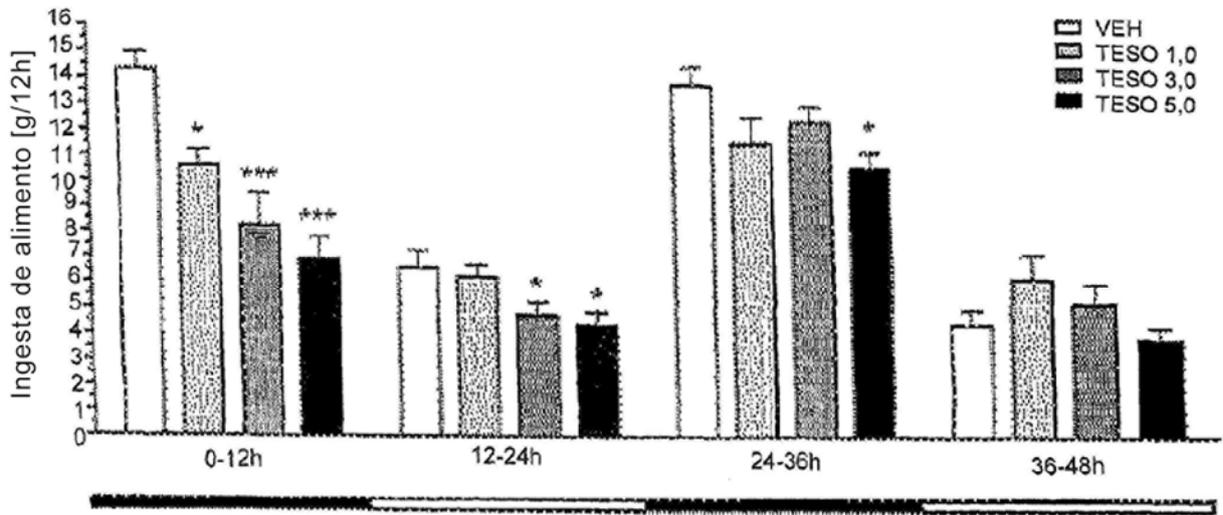


Fig. 1C

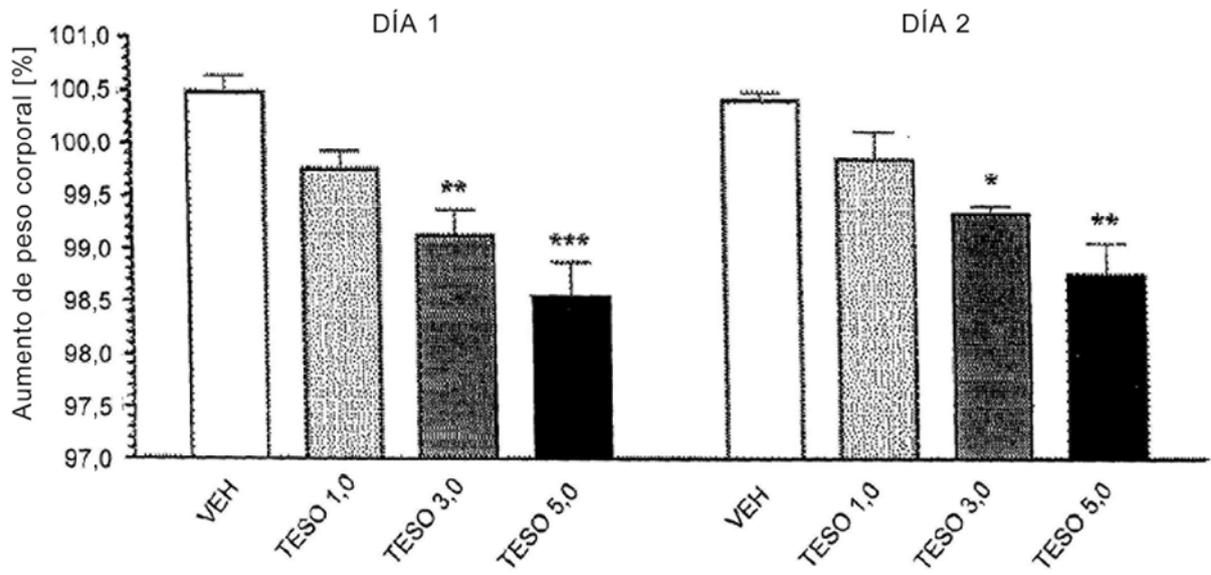


Fig. 1D

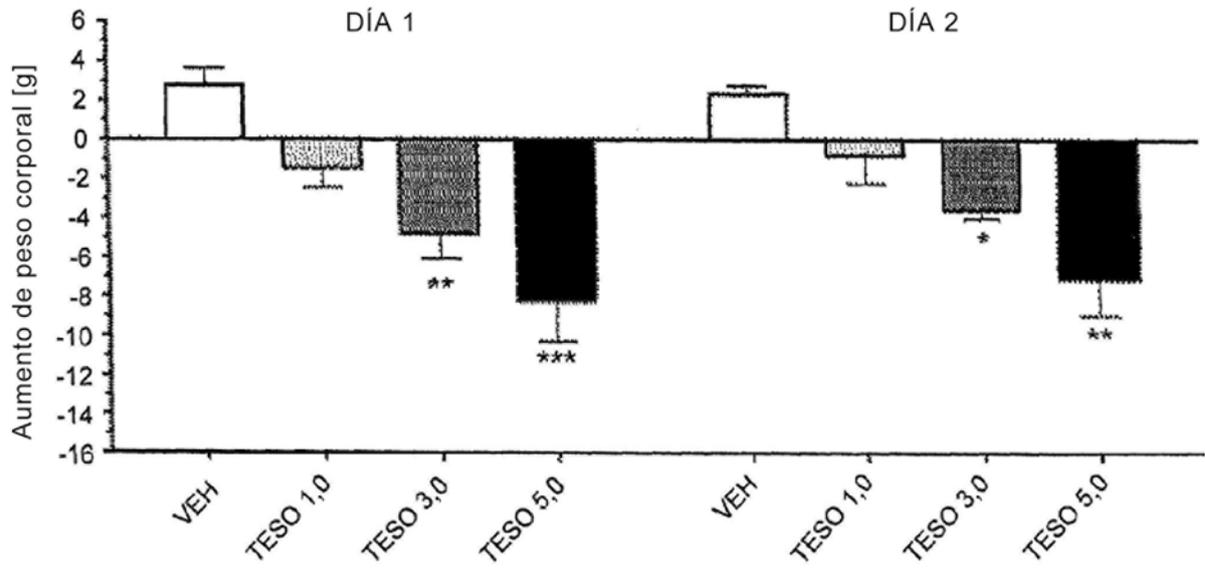


Fig.1E

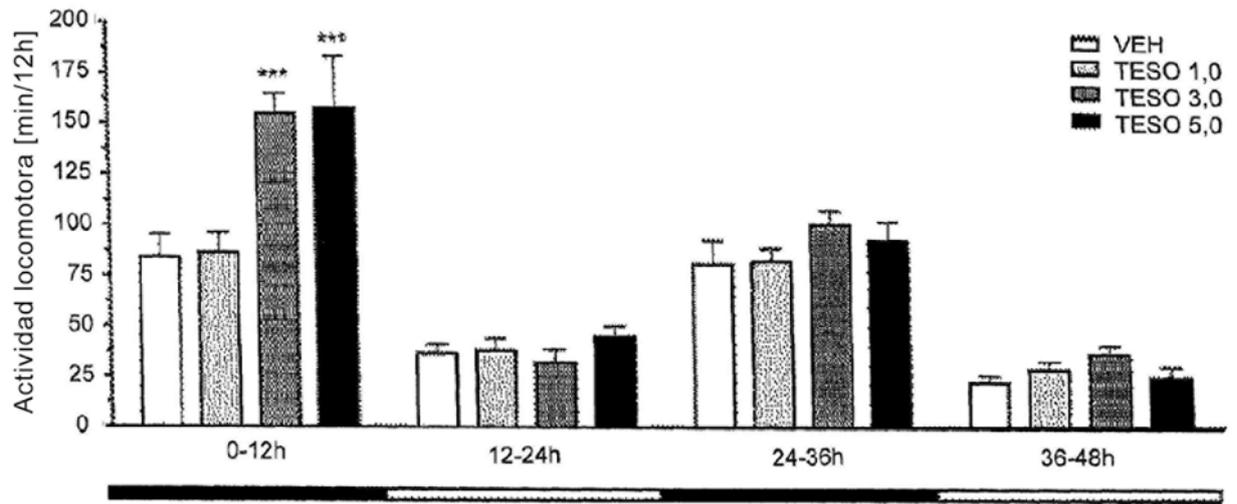


Fig. 2A

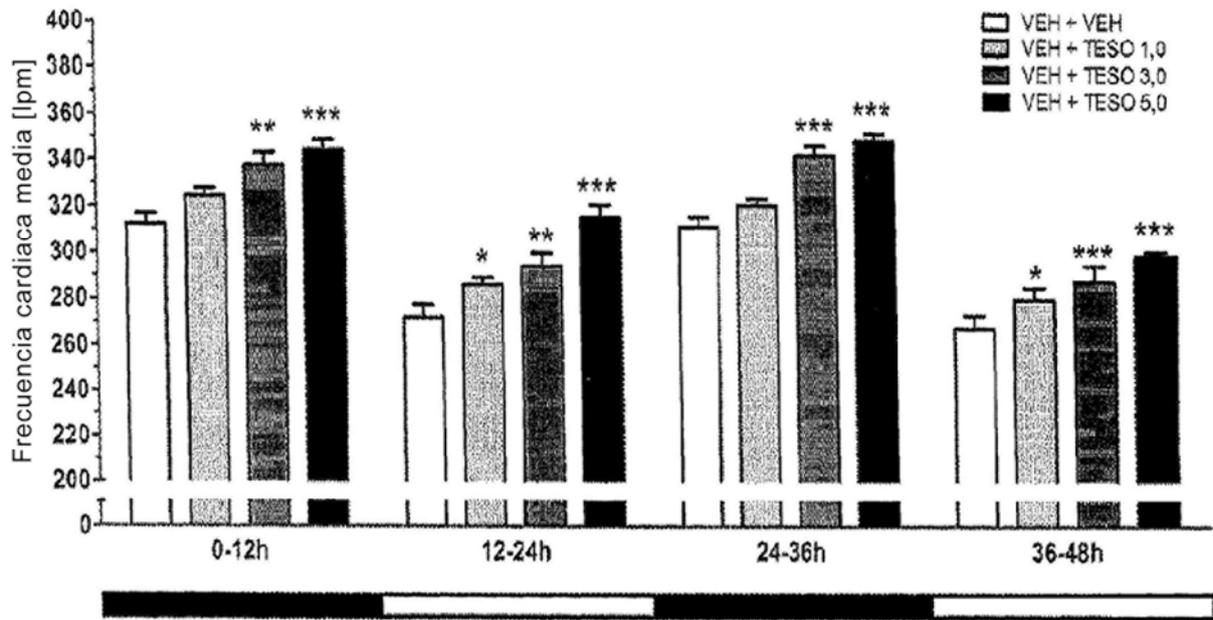


Fig. 2B

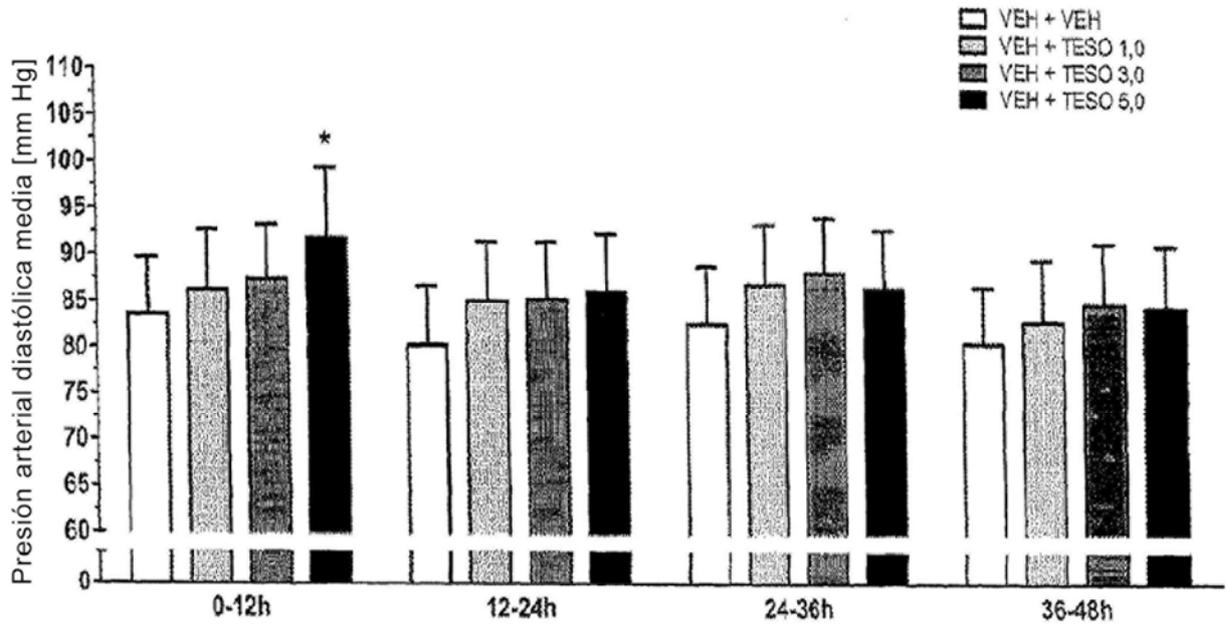


Fig. 2C

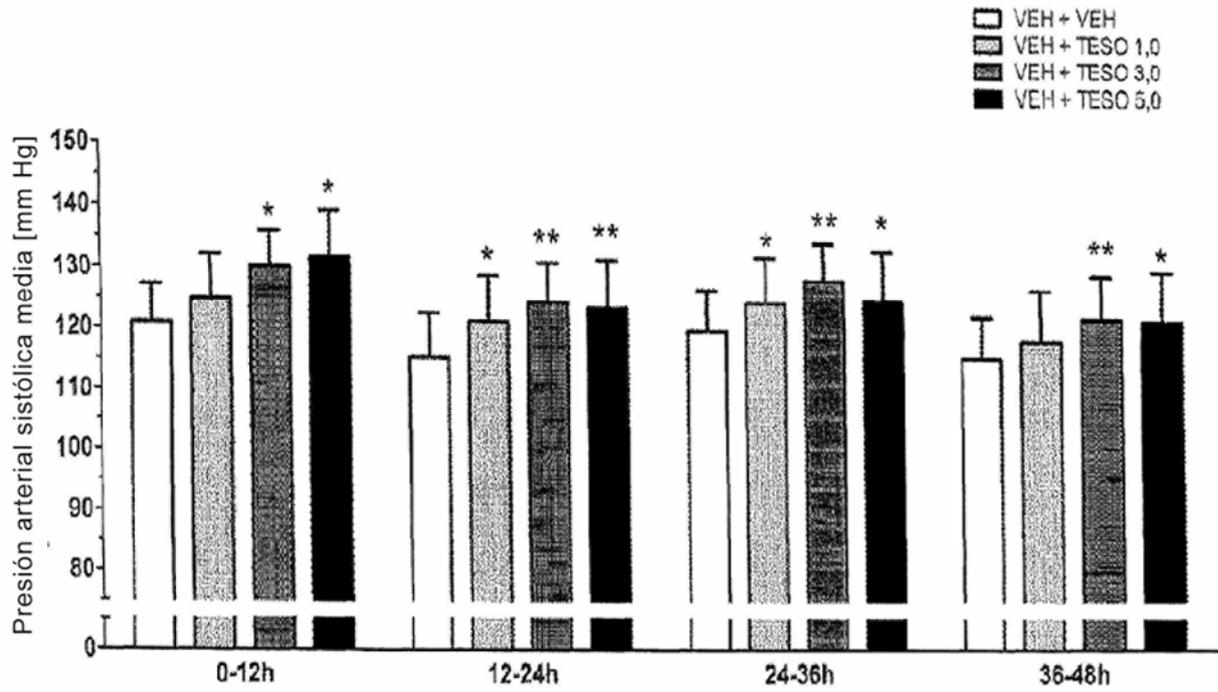


Fig. 3A

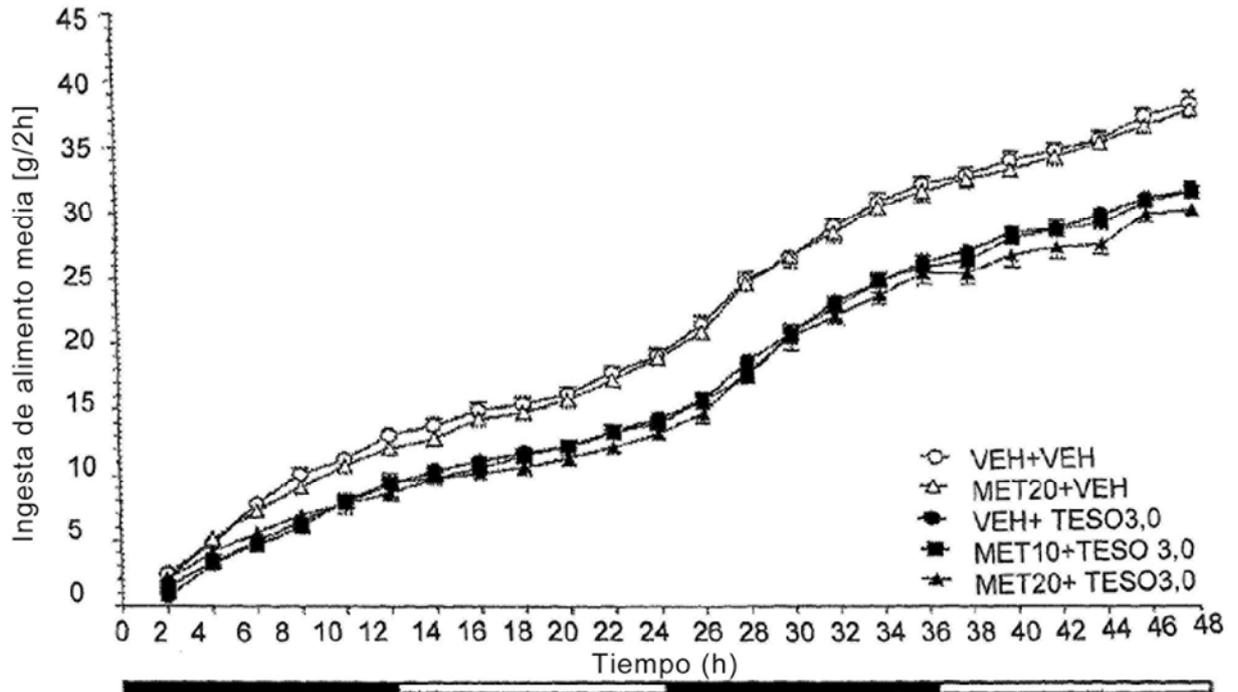


Fig. 3B

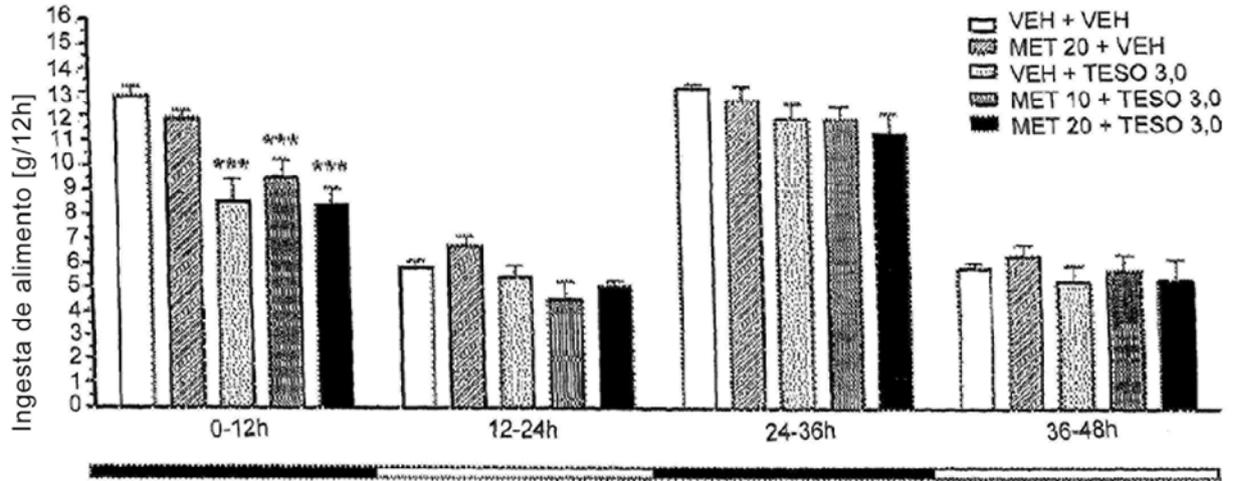


Fig. 3C

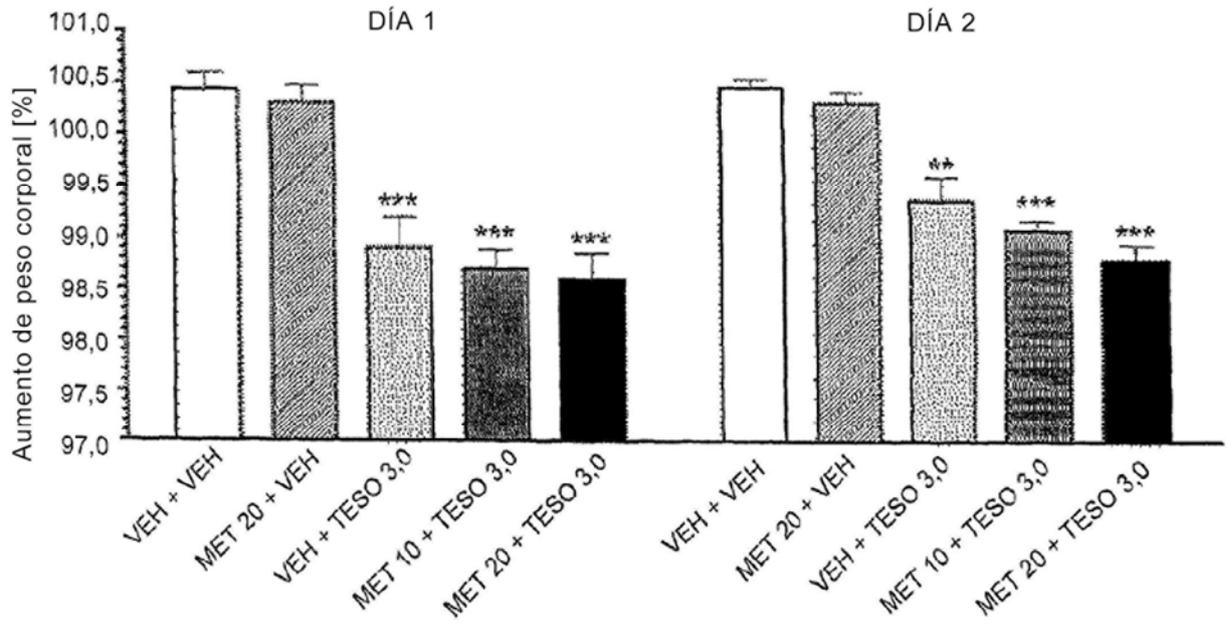


Fig. 3D

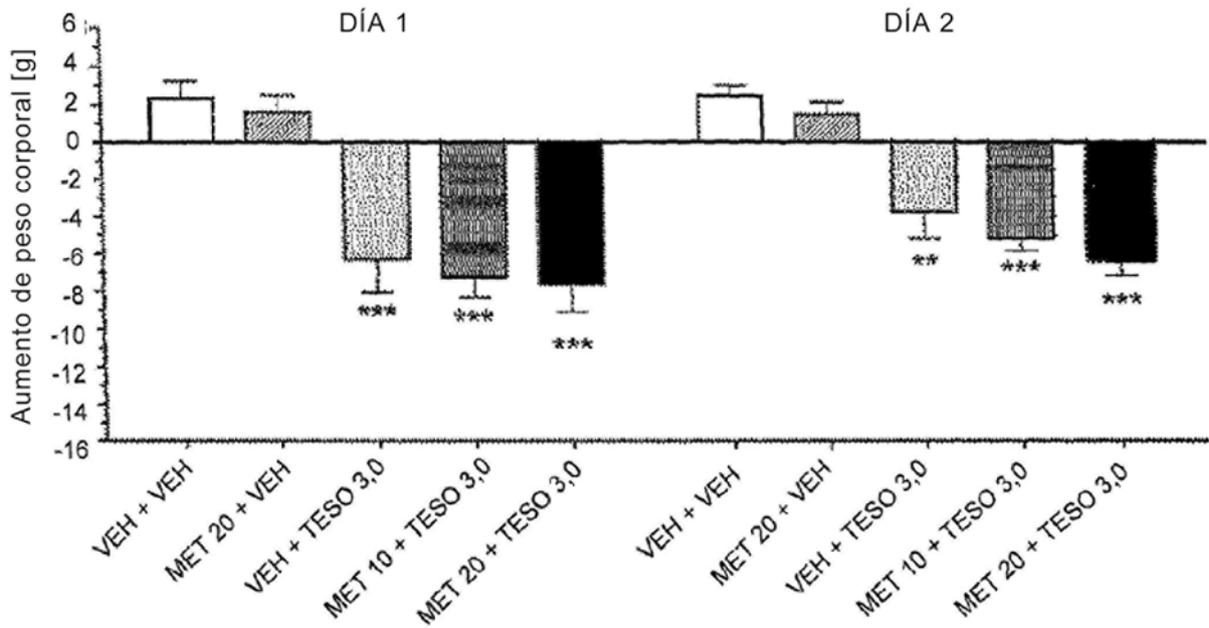


Fig. 3E

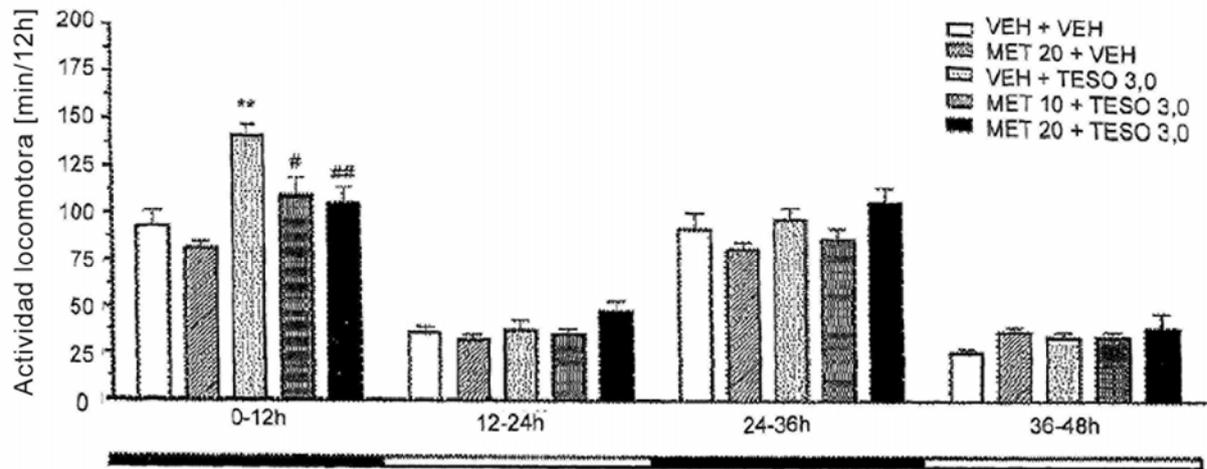


Fig. 4A

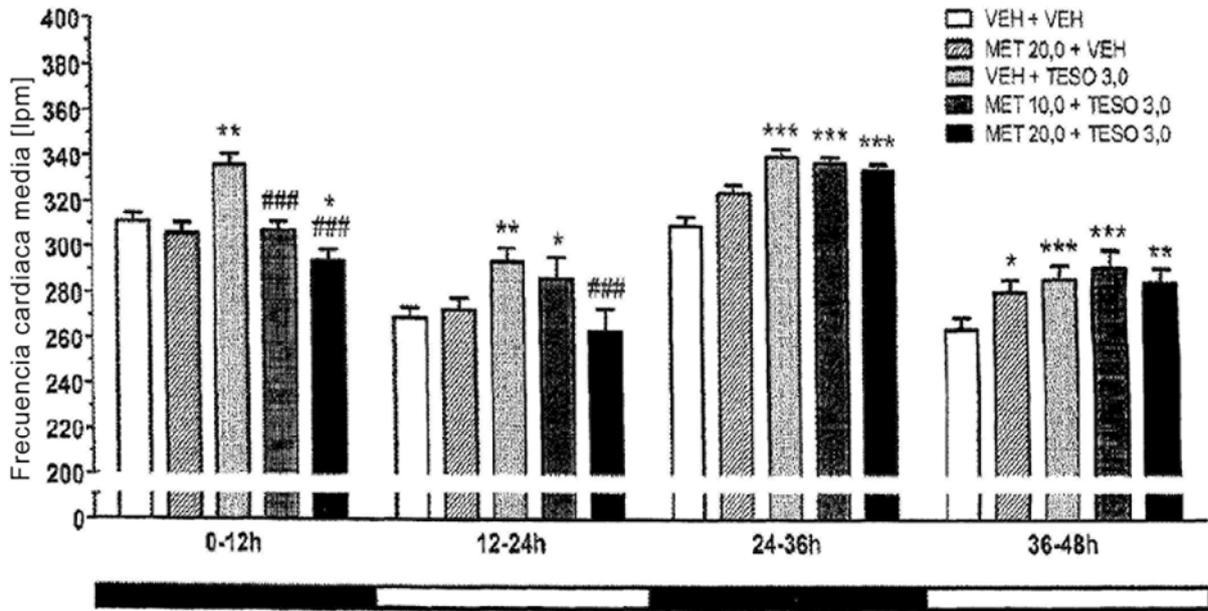


Fig. 4B

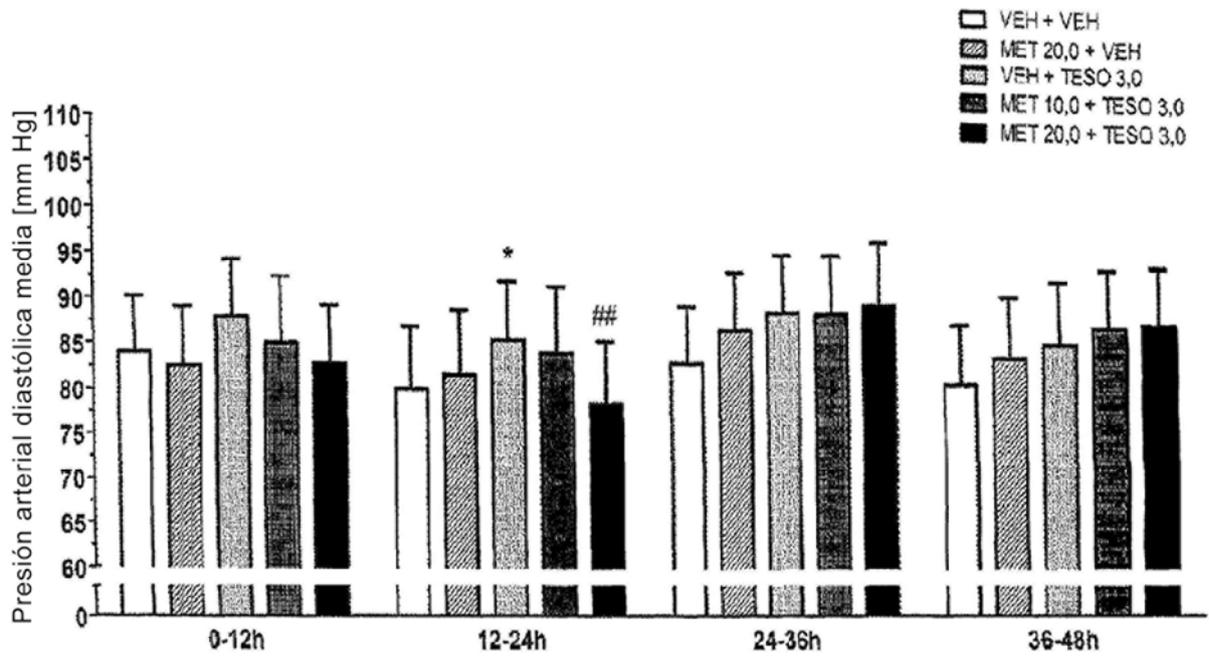


Fig. 4C

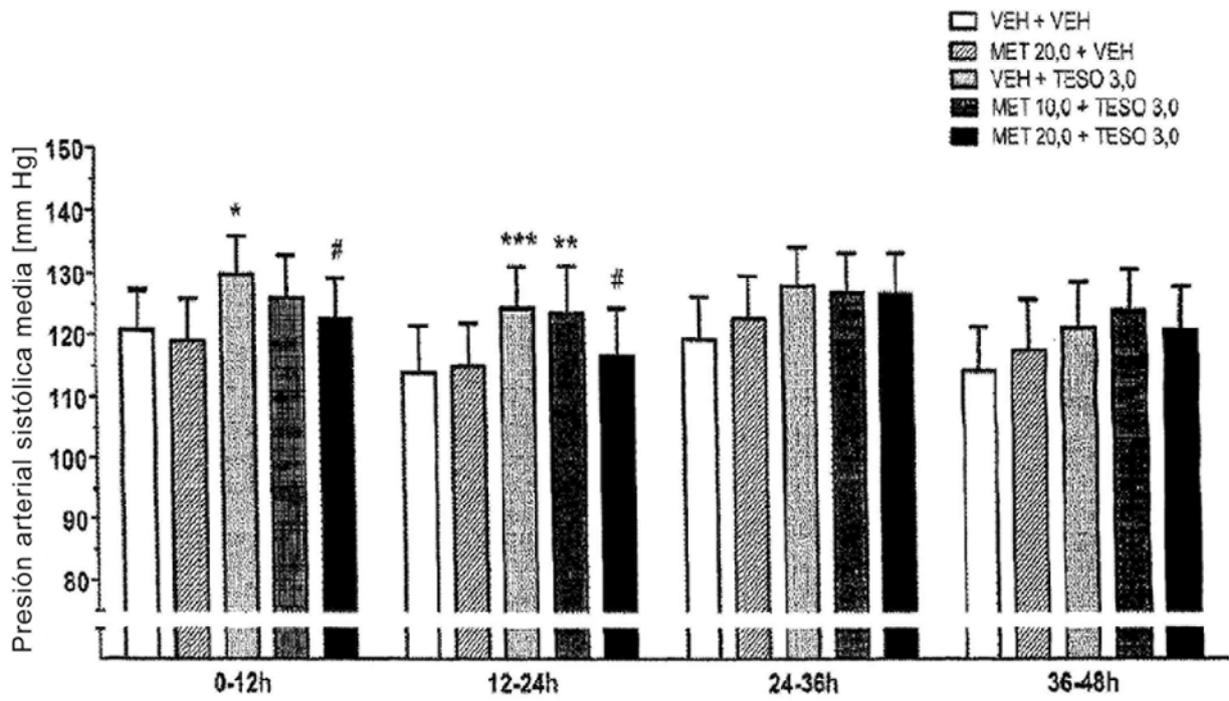


Fig. 5A

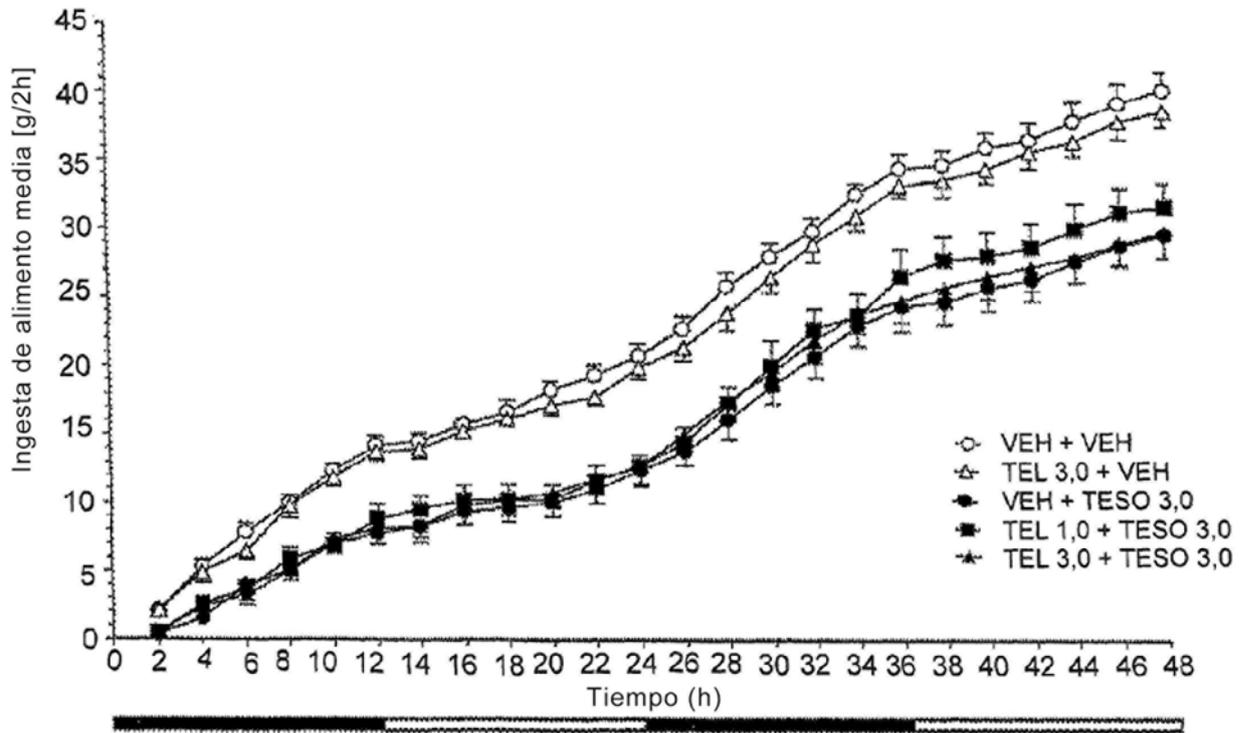


Fig. 5B

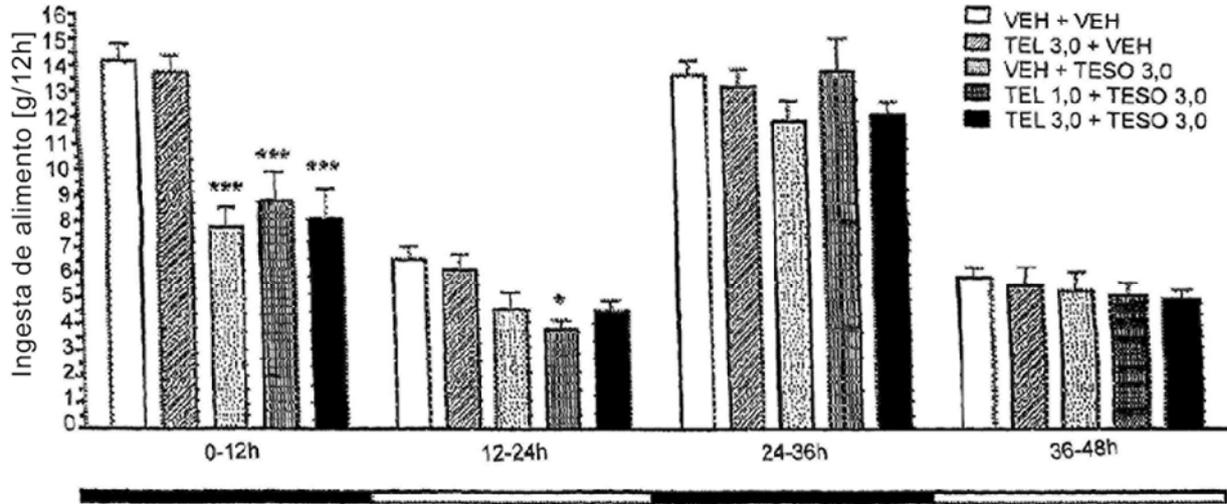


Fig. 5C

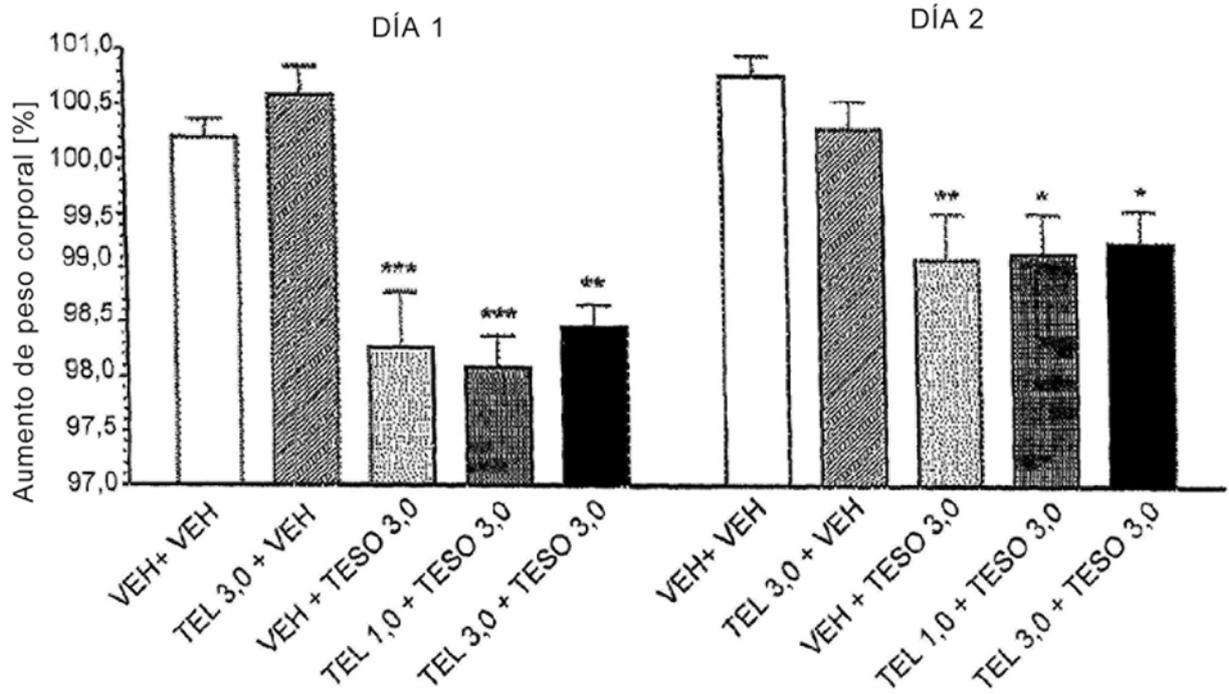


Fig. 5D

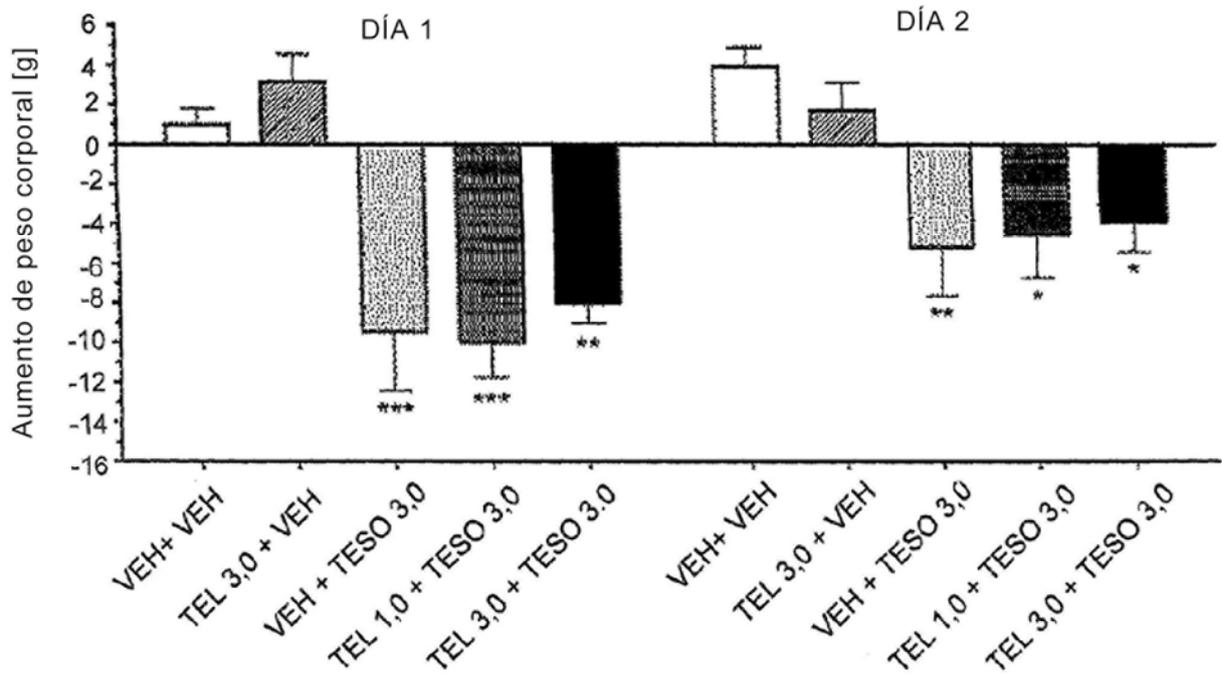


Fig. 5E

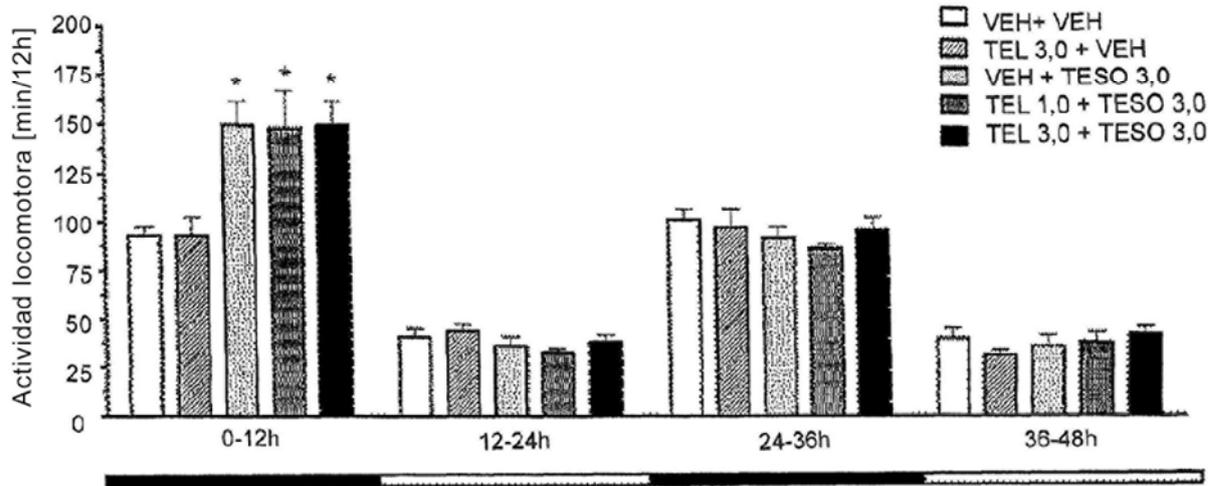


Fig. 6A

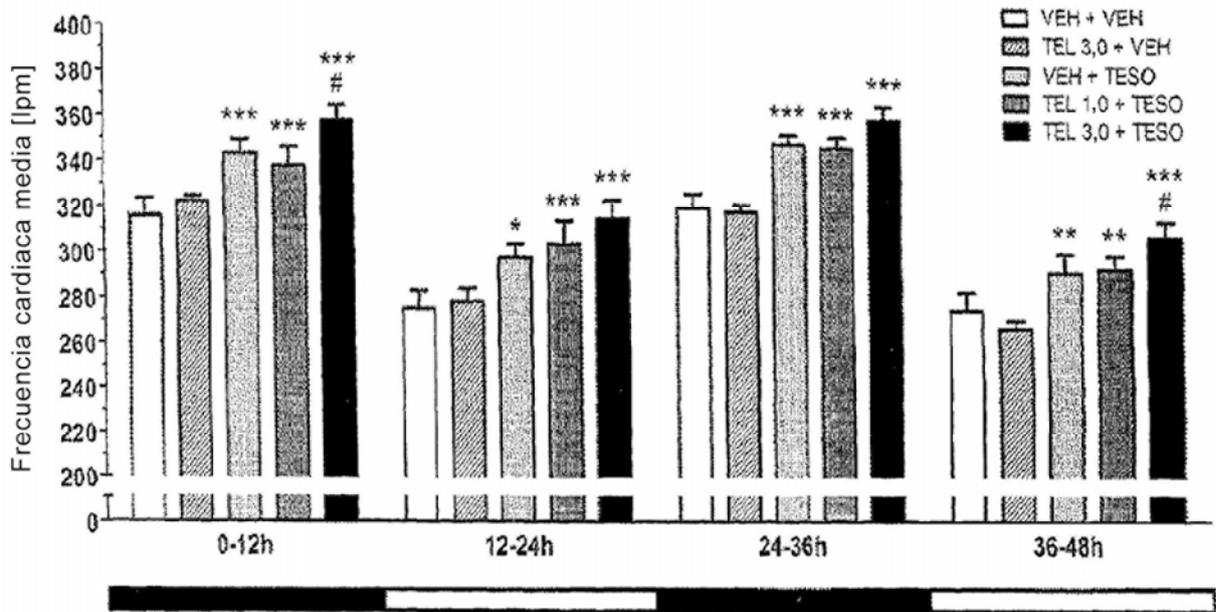


Fig. 6B

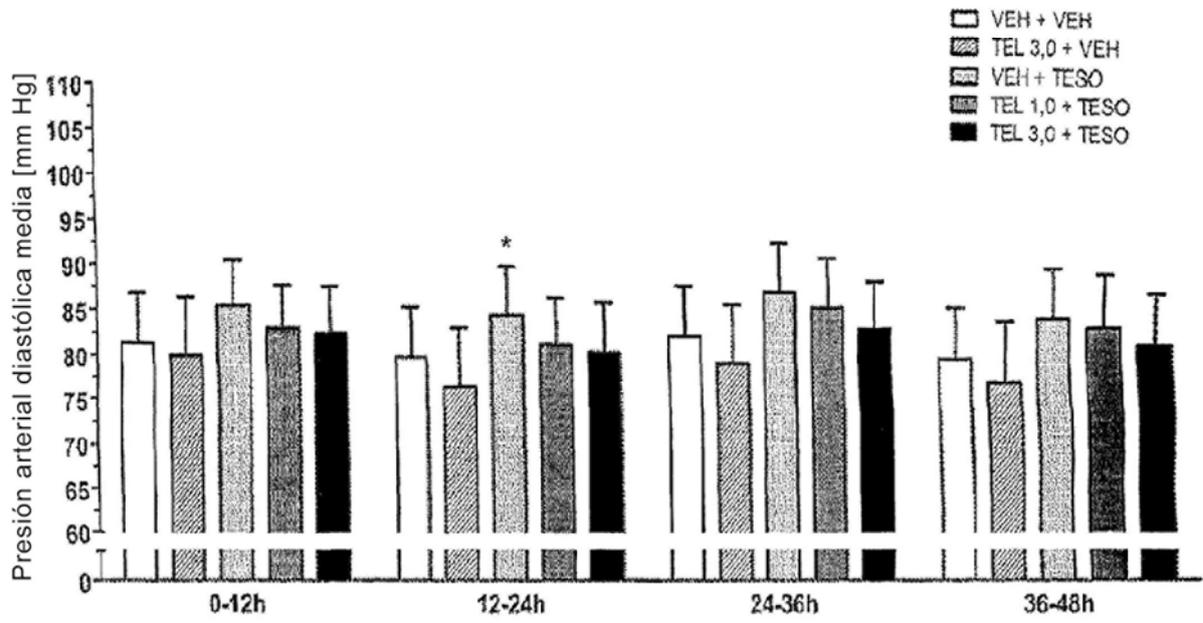


Fig. 6C

