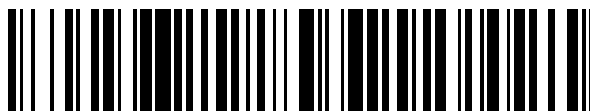


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 976**

51 Int. Cl.:

A61K 38/22 (2006.01)

A61K 31/585 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2014 PCT/US2014/067393**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015 WO15081093**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2014 E 14816018 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 3074033**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento de la obesidad y procedimientos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

26.11.2013 US 201361908998 P

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

22.04.2019

73 Titular/es:

**THE CHILDREN'S MEDICAL CENTER
CORPORATION (100.0%)
55 Shattuck Street
Boston, Massachusetts 02115, US**

72 Inventor/es:

OZCAN, UMUT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 709 976 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

Compuestos para el tratamiento de la obesidad y procedimientos de uso de los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de los compuestos para tratar la obesidad, y a los procedimientos de preparación y uso de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 La obesidad es una dolencia médica en la que la grasa corporal en exceso se ha acumulado en la extensión de que puede tener un efecto adverso sobre la salud, conduciendo a una expectativa de vida reducida y/o a un aumento de los problemas de la salud. El índice de masa corporal (IMC), una medición que compara el peso y la altura, define a personas con sobrepeso (o preobesas) si su IMC está entre 25 y 30 kg/m², y obesas cuando es mayor que 30 kg/m². La obesidad es una de las principales causas prevenibles de muerte en todo el mundo, con una prevalencia creciente en adultos y niños. y las autoridades la ven como uno de los problemas de salud pública más serios del siglo 21.

15 La obesidad aumenta el riesgo de muchas dolencias físicas y mentales. Un peso excesivo del cuerpo está asociado con diversas enfermedades, particularmente enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus de tipo 2, apnea obstructiva del sueño, determinados tipos de cáncer, y artrosis. Como resultado, se ha encontrado que la obesidad reduce la esperanza de vida. Estas enfermedades están producidas tanto directamente por la obesidad como indirectamente relacionados a través de mecanismos que comparten una causa común tales como una mala dieta o un estilo de vida sedentario. Uno de los vínculos más fuertes es con la diabetes de tipo 2. La grasa corporal en exceso subyace en el 64 % de los casos de diabetes en hombres y 77 % de casos en mujeres. Los aumentos en la grasa corporal alteran la respuesta del cuerpo a la insulina, conduciendo potencialmente a la resistencia a la insulina.

20 La obesidad es una de las principales causas prevenibles de muerte en todo el mundo. La obesidad es produce más comúnmente por una combinación de excesiva captación de energía, ausencia de actividad física, y susceptibilidad genética, aunque unos pocos casos están producidos principalmente por genes, trastornos endocrinos, medicaciones o enfermedades psiquiátricas. Se sufren tasas crecientes de obesidad a nivel social que son debidas a una dieta fácilmente accesible y sabrosa, mayor dependencia de los coches, y fabricación mecanizada. Debido al descubrimiento de la leptina en 1994, se han dilucidado muchos otros mecanismos hormonales que participan en la regulación del apetito y en la ingesta de alimento, modelos de almacenamiento del tejido adiposo, y desarrollo de la resistencia a la insulina, incluyendo grelina, insulina, orexina, PYY 3-36, colecistoquinina, y adiponectina.

25 Las adipoquinas son mediadores metabólicos de la señalización producidos por el tejido adiposo; su acción es importante en el contexto de muchas enfermedades relacionadas con la obesidad. Se considera que la leptina y la grelina son complementarias en su influencia sobre el apetito, produciéndose la grelina por el estómago modulando el control del apetito a corto plazo (es decir, para comer cuando el estómago está vacío y parar cuando el estómago está dilatado). La leptina es producida por el tejido adiposo como una señal de los niveles de almacenamiento de grasa en el cuerpo, y media sobre los controles del apetito a largo plazo (es decir, para comer más cuando los almacenamientos de grasa están bajos y menos cuando los almacenamientos de grasa están altos. Aunque la administración de la leptina puede ser eficaz en un pequeño subconjunto de individuos obesos que son deficientes en leptina, se piensa que la mayoría de individuos obesos son resistentes a la leptina y se ha encontrado que tienen altos niveles de leptina. Se piensa que esta resistencia explica en parte porque la administración de leptina no se ha mostrado eficaz en la supresión del apetito en la mayoría de personas obesas.

30 Aunque la leptina y la grelina se producen periféricamente, controlan el apetito a través de sus acciones sobre el sistema nervioso central. En particular, ellas y otras hormonas relacionadas con el apetito actúan sobre el hipotálamo, una región del cerebro fundamental para la regulación de la ingesta de alimento y del gasto de energía. Existen algunos circuitos en el hipotálamo que contribuyen a su papel en la integración del apetito, siendo la ruta de la melanocortina la mejor entendida. El circuito comienza con el núcleo arqueado, un área del hipotálamo que tiene salidas al hipotálamo lateral (LH) y el hipotálamo ventromedial (VMH), los centros de alimentación y saciedad del cerebro, respectivamente.

35 El núcleo arqueado contiene dos grupos distintos de neuronas. El primer grupo expresa simultáneamente el neuropéptido Y (NPY) y un péptido relacionado con agutí (AgRP) y tiene entradas estimuladoras para el LH y entradas inhibitoras para el VMH. El segundo grupo expresa simultáneamente el transcrito regulado por pro-opiomelanocortina (POMC) y cocaína y anfetamina (CART) y tiene entradas estimuladoras para el VMH y entradas inhibitoras para el LH. Por consiguiente, las neuronas NPY/AgRP estimulan la alimentación e inhiben la saciedad, aunque las neuronas POMC/CART estimulan la saciedad e inhiben la alimentación. Ambos grupos de neuronas del núcleo arqueado están reguladas en parte por la leptina. La leptina inhibe el grupo NPY/AgRP estimulando a la vez el grupo POMC/CART. Por tanto, una deficiencia en la señalización de la leptina, debida tanto a deficiencia de leptina como a resistencia de leptina, conduce a una sobrealimentación. Esto puede explicar algunas formas genéticas y adquiridas de obesidad.

40 La dieta y el ejercicio físico son los pilares del tratamiento para la obesidad. Para complementar esto, o en caso de

5 fallo, pueden tomarse fármacos antiobesidad para reducir el apetito o inhibir la absorción de grasa. en algunos casos, se lleva a cabo cirugía, o se coloca un globo intragástrico para reducir el volumen del estómago y/o la longitud del intestino, conduciendo a una saciedad precoz y a una capacidad reducida de absorber nutrientes a partir de alimentos. Mantener esta pérdida de peso es frecuentemente difícil y requiere a menudo hacer ejercicio y una dieta

10 Están disponibles un número limitado de medicaciones para el tratamiento de la obesidad. Los riesgos acerca de los efectos secundarios han disminuido el entusiasmo hacia los fármacos supresores del apetito, particularmente fenfluramina, sibutramina, y fentermina, que conllevan graves riesgos y se han retirado del mercado. Fentermina se ha homologado solo para su uso a corto plazo. Orlistat (Xenical) es una medicación que bloquea la absorción de grasa de la dieta y está homologada también para el uso a más largo plazo. Sin embargo, produce efectos secundarios desagradables (deposiciones grasosas) y requiere un suplemento de vitaminas solubles en grasa.

15 Aunque la cirugía (tal como la derivación gástrica) es el último recurso para el tratamiento de la obesidad, puede ser extremadamente eficaz. Sin embargo, debe llevarse a cabo en un centro quirúrgico experimentado, debido a que dichas operaciones pueden conllevar riesgos significativos, especialmente en el periodo postoperatorio. Las recomendaciones de consenso son limitar los tratamientos quirúrgicos a pacientes con obesidad mórbida (IMC > 40, IMC > 35 más comorbilidades, o IMC > 30 con diabetes incontrolable).

20 En las farmacias locales hay disponibles varias píldoras para la pérdida de peso, supermercados o tiendas de alimentos saludables. Hay incluso más opciones disponibles en línea. La mayoría no se ha demostrado eficaz, y algunas pueden ser francamente peligrosas. La Tabla 1 (siguiente) muestra píldoras comunes para la pérdida de peso y los que la investigación muestra acerca de su eficacia y seguridad.

25 Los extractos vegetales son a menudo impuros y contienen por tanto muchas sustancias diferentes, es difícil evaluar si la mezcla de forma completa es eficaz, mucho menos, lo que constituye una dosis eficaz. Con cientos o más compuestos diferentes en la mezcla, podría ser más de un compuesto el requerido para la actividad, o un compuesto inhibidor de la actividad de otro compuesto, por tanto, la fuente y el procesamiento del material de la fuente original pueden dar como resultado un producto inactivo o incluso peligroso.

Tabla 1: Productos anecdóticos para la pérdida de peso. Fuentes: U.S. Food and Drug Administration, 2010; Base de datos comprehensiva de medicinas naturales, 2010

Producto	Reivindicación	Eficacia	Seguridad
Todas las versiones de venta libre del medicamento recetado orlistat (Xenical)	Disminuye la absorción de la grasa de la dieta	Eficacia; cantidades de pérdidas de peso menores para los medicamento de venta libre frente a los recetados	informes de investigación de la FDA de lesiones hepáticas
Naranja amarga	Aumenta las calorías quemadas	Evidencia fiable insuficiente para calificar	Posiblemente inseguro
Quitosano	Bloquea la absorción de grasa de la dieta	Evidencia fiable insuficiente para calificar	Posiblemente seguro
Cromo	Aumenta las calorías quemadas, disminuye el apetito y desarrolla los músculos	Evidencia fiable insuficiente para calificar	Probablemente seguro
Conjugado de ácido linoleico (CLA)	Reduce la grasa corporal y desarrolla los músculos	Posiblemente eficaz	Posiblemente seguro
Malva campestre (hoja acorazonada)	Disminuye el apetito y aumenta las calorías quemadas	Evidencia fiable insuficiente para calificar	Probablemente inseguro y prohibido por la FDA
Efedra	Disminuye el apetito	Posiblemente eficaz	Probablemente inseguro y prohibido por la FDA
Extracto de té verde	aumenta el metabolismo de las calorías y la grasa y disminuye el apetito	Evidencia fiable insuficiente para calificar	Posiblemente seguro
Goma guar	Bloquea la absorción de la grasa de la dieta y aumenta la sensación de saciedad	Posiblemente ineficaz	Probablemente seguro
Hoodia	Disminuye el apetito	Evidencia fiable insuficiente para calificar	Información insuficiente

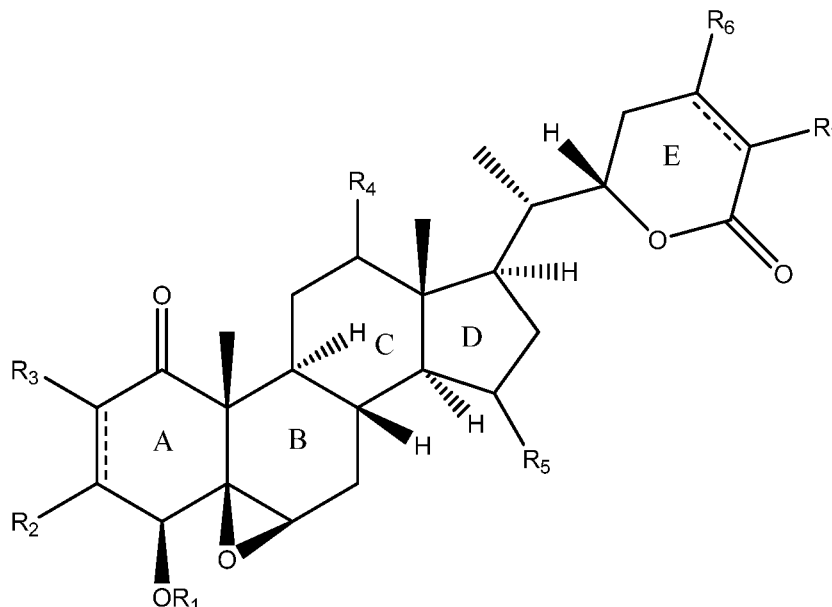
Es por tanto un objeto de la presente invención proporcionar seguridad, compuestos bien caracterizados y eficaces para inducir la pérdida de peso, y los procedimientos de uso de los mismos.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral para la promover la pérdida de peso, y los procedimientos de uso de los mismos.

5 Sumario de la invención

Se describen en el presente documento agentes activos para la promoción de la pérdida de peso, así como las formulaciones que contienen estos agentes activos y los procedimientos de uso de los mismos.

Los agentes para la pérdida de peso ilustrativos incluyen los compuestos definidos por la Fórmula I



- 10 en la que R₁ -R₇ son independientemente hidrógeno, ácido carboxílico (-COOH), formilo, acilo, amida primaria (por ejemplo, -CONH₂), amida secundaria (por ejemplos, -CONHR₈), amida terciaria (por ejemplo, -CONR₈R₈),
 15 carbamato secundario (por ejemplo, -OCONHR₈; -NHCOOR₈), carbamato terciario (por ejemplo, -OCONR₈R₈; -NR₈COOR₇), urea (por ejemplo, -NHCONHR₈; -NR₈CONHR₈; -NHCONR₈R₈; -NR₈CONR₈R₈), carbinol (por ejemplo, -CH₂OH; -CHR₈OH, -CR₈R₈OH), éter (por ejemplo, -OR₈), éster (por ejemplo, -COOR₈), alcohol (-OH),
 20 tiol (-SH), amina primaria (-NH₂), amina secundaria (por ejemplo, -NHR₈), amina terciaria (por ejemplo, -NR₈R₈), tioéter (por ejemplo, -SR₈), grupo sulfínico (por ejemplo, -SOR₈), grupo sulfonilo (por ejemplo, -SOOR₈), grupo sulfino, halógeno, nitrilo, o CF₃; o un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilarilo, alqueno, alquino, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes individualmente seleccionados
 25 entre alquilo, ciclopropilo, ciclobutil éter, amina, halógeno, hidroxilo, éter, nitrilo, CF₃, éster, amida, urea, carbamato, tioéter, ácido carboxílico, y arilo; R₈, cuando está presente, es individualmente cada vez que está presente un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilarilo, alqueno, alquino, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes individualmente seleccionados entre alquilo, ciclopropilo, ciclobutil éter, amina, halógeno, hidroxilo, éter, nitrilo, CF₃, éster, amida, urea, carbamato, tioéter, ácido carboxílico, y arilo;
 en el que la línea discontinua representa un enlace simple o doble;

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En algunas realizaciones, el compuesto es Witaferrina A. En otras realizaciones, el compuesto es un producto de la adición de Michael de Witaferrina A. La reacción de Michael se puede producir en el anillo A y/o el anillo E. En otras realizaciones más, el compuesto se selecciona entre 2,3-dihidrowitaferrina A; 2,3-dihidro-27-desoxiwitaferrina A; 2,3,24,25-tetrahidro-27-desoxiwitaferrina A; 4-Deshidrowitaferrina A1; diacetato de witaferrina A; 15β-Hidroxiwitaferrina A; 12β-Hidroxiwitaferrina A1; UN-R₁ (metabolito de *R. simplex*); UN-R₂ (metabolito de *R. simplex*).

- Se proporcionan también formulaciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de pérdida de peso, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse para inducir la pérdida de peso en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida, reducir la grasa corporal en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida, reducir la ingesta de alimento en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida, mejorar la homeostasia de la glucosa en un paciente preobeso, obeso o con obesidad mórbida, o combinaciones de los mismos.

En realizaciones particulares, el agente de pérdida de peso se administra simultáneamente con leptina o un análogo de leptina, tal como r-metHuLeptina (A-100, METRELEPTIN®), disponible de Amylin Pharmaceuticals (San Diego, Calif.).

5 En algunos casos, una formulación farmacéutica que contiene uno o más agentes de pérdida de peso se administra a un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida en una cantidad terapéuticamente eficaz para inducir la pérdida de peso, preferentemente en una cantidad y tiempo de administración terapéuticamente eficaz para disminuir la masa corporal o la grasa corporal en al menos un 10 %, más preferentemente en al menos un 15 %, lo más preferentemente en al menos un 20 %, o más.

10 En algunos casos, una formulación farmacéutica que contiene uno o más de los agentes de pérdida de peso se administra a un paciente preobeso, obeso o con obesidad mórbida en una cantidad terapéuticamente eficaz para reducir la ingesta de alimento, el apetito, o combinaciones de los mismos, preferentemente en una cantidad terapéuticamente eficaz para reducir la ingesta de alimento diaria promedio (en términos de calorías) en al menos un 15 %, más preferentemente en al menos un 25 %, lo más preferentemente en al menos un 35 %, o más.

15 En algunos casos, una formulación farmacéutica que contiene uno o más de los agentes de pérdida se administra a un paciente preobeso, obeso o con obesidad mórbida en una cantidad terapéuticamente eficaz para mejorar la homeostasia de la glucosa, preferentemente en una cantidad terapéuticamente eficaz para reducir el promedio de glucosa en plasma sanguíneo en ayunas en al menos un 10 %, más preferentemente en al menos un 15 %, lo más preferentemente en al menos un 20 %, o más. En casos donde las formulaciones farmacéuticas se administran para normalizar el azúcar en sangre, las formulaciones se administran preferentemente en una cantidad eficaz para
20 disminuir los niveles de glucosa en sangre a menos de aproximadamente 180, 160, 140, 120, o 100 mg/dl. Las formulaciones pueden administrarse simultáneamente con otros tratamientos antidiabéticos, si es necesario, para mejorar la homeostasia de la glucosa.

Breve descripción de los dibujos

25 La Figura 1A es un gráfico de líneas que muestra el efecto de la witaferina A (2 mg/kg, i.p.) en peso corporal (gramos) en el tiempo (días) cuando se administra a ratones C57BL/6 alimentados con una dieta HFD durante 16 semanas. La Figura 1B es un gráfico que muestra el porcentaje de disminución en el peso corporal tras la administración de witaferina (2 mg/kg/día) en el tiempo (días). La Figura 1C es un gráfico que muestra la ingesta de alimento en 24 h (g/día) durante la administración de witaferina A. La Figura 1D es un gráfico que muestra la glucosa en sangre tras un ayuno de 6 h (mg/dl) en ratones alimentados con una dieta HFD medida tres semanas después de la administración de witaferina A. n = 5 ratones por grupo. *, p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001 mediante el test de la t de Student.

30 La Figura 2A es un gráfico que muestra el efecto de la administración de witaferina A (2 mg/kg i.p. una vez al día) sobre el peso corporal (g) cuando se administra a ratones C57BL/6 una dieta de pienso. La Figura 2B es un gráfico que muestra la ingesta de alimento en 24 h (g) durante la administración de witaferina A. La Figura 2C es un gráfico que muestra la glucosa en sangre durante un ayuno de 6 h (mg/dl) de ratones magros medida tres
35 semanas después de la administración de witaferina A n = 5 ratones por grupo. NS: No significativo (p>0,05 mediante el test de la t de Student)

40 La Figura 3A es un gráfico que muestra el efecto de la administración de witaferina A (2 mg /kg i.p., una vez al día) sobre el peso corporal (g) cuando se administra a ratones db/db de 8 semanas de edad alimentados con una dieta de pienso. La Figura 3B es un gráfico que muestra la ingesta de alimento en 24 h (g) durante la administración de witaferina A. La Figura 3C es un gráfico que muestra la glucosa en sangre durante un ayuno de 6 h (mg/dl) de ratones db/db medida tres semanas después de la administración de witaferina A. n= 5 ratones por grupo. NS: No significativo (p>0,05 mediante el test de la t de Student).

45 La Figura 4A es un gráfico que muestra la ingesta de alimento durante la noche (g) de ratones C57BL/6 de 20 semanas de edad alimentados con una dieta HFD tras la inyección i.p. de lectina. La Figura 4B es un gráfico que muestra la ingesta de alimento durante la noche (g) de ratones C57BL/6 magros de 8 semanas de edad. n= 6 ratones por grupo.

50 Las Figuras 5A y 5B son gráficos que muestra la composición corporal de ratones alimentados con una dieta HFD que recibieron diariamente por vía i.p. Se analizó la witaferina A durante 2 semanas con DEXA para medir su masa magra (g) (Figura 5A), y el porcentaje de grasa (FIGURA 5B).

Las Figuras 6A-6D son gráficos que muestran los resultados del test de tolerancia a la glucosa (en el día 7) (Figuras 6A y 6B) y el test de tolerancia a la insulina (en el día 16 (Figuras 6C y 6D) llevado a cabo en ratones alimentados con una dieta HFD que recibían diariamente inyecciones i.p. de witaferina o DMSO. (ABC: Área bajo la curva) n = 5 ratones por grupo. *, p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001 mediante el test de la t de Student.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

"Análogo" y "Derivado", se usan en el presente documento de manera indistinta, y se refieren a un compuesto que posee el mismo núcleo de lactona esteroidea que un compuesto precursor, pero difiere del compuesto precursor en el orden del enlace, en ausencia o presencia de uno o más átomos y/o grupos de átomos, y combinaciones de los

5 mismos. El derivado puede diferir del compuesto precursor, por ejemplo, en uno o más sustituyentes presentes en el núcleo de lactona esteroideo, que puede incluir uno o más átomos, grupos funcionales, o subestructuras. El derivado puede diferir también del compuesto precursor en el orden del enlace entre átomos en el núcleo de lactona esteroideo. En general, un derivado puede imaginarse para formarse, al menos en teoría, a partir del compuesto precursor mediante procedimientos químicos y/o físicos. Por ejemplo, los derivados de witaferina A incluyen compuestos que poseen uno o más sustituyentes prefijados al núcleo de lactona esteroideo.

"Coadministración", como se usa en el presente documento, incluye la administración simultánea y secuencial. El médico a cargo del tratamiento puede seleccionar un curso de tiempo adecuado para la administración secuencial, de acuerdo con tales factores como la naturaleza de la enfermedad del paciente, y la dolencia del paciente.

10 "Farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones compatibles con una proporción razonable de riesgo/beneficio.

15 "Profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia farmacológica (fármaco) que se administra a un sujeto en una forma inactiva (o significativamente menos activa). Una vez administrado, el profármaco se metaboliza en el cuerpo (*in vivo*) en un compuesto que tiene la actividad farmacológica deseada.

20 "Alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere al radical de grupos alifáticos saturados o insaturados, incluyendo grupos de alquilo, alquenilo, o alquinilo de cadena lineal, grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, o cicloalquinilo (alicíclicos), grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, o cicloalquinilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo, alquenilo, o alquinilo sustituidos con cicloalquilo. Salvo que se indique otra cosa, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₁-C₃₀ para la cadena lineal, C₃-C₃₀ para la cadena ramificada), más preferentemente 20 o menos átomos de carbono, más preferentemente 12 o menos átomos de carbono y lo más preferentemente 8 o menos átomos de carbono. Igualmente, los cicloalquilos preferidos tienen de 3-10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferentemente tienen 5, 6 o 7 carbonos en la estructura del anillo. Los intervalos proporcionados anteriormente son inclusivos de todos los valores entre el valor mínimo y el valor máximo.

25 El término "alquilo" incluye "-alquilos no sustituidos" y "alquilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a restos de alquilo que tienen uno o más sustituyentes que sustituyen un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal del hidrocarburo. Dichos sustituyentes incluyen, aunque no de forma limitativa, halógeno, hidroxilo, carbonilo (tal como carboxilo, alcocicarbonilo, formilo, o un acilo), tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato, o un tioformiato), alcóxido, fosforilo, fosfato, fosfonato, un fosfinato, amino, amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamilo, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático.

30 Salvo que el número de átomos de carbono se especifique de otra forma, "alquilo inferior" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, pero que tiene de uno a diez carbonos, más preferentemente de uno a seis átomos de carbono es su estructura principal. Igualmente, "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena similares. Los grupos alquilo preferidos son alquilos inferiores.

35 Los grupos alquilo pueden contener también uno o más heteroátomos en la estructura de carbono. Preferentemente, los heteroátomos incorporado en la estructura de carbono son oxígeno, nitrógeno, azufre, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo contiene entre uno y cuatro heteroátomos.

"Alquenilo" y "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refieren a grupos alifáticos insaturados que contienen uno o más dobles o triples enlaces análogos en longitud (por ejemplo, C₂-C₃₀) y una posible sustitución en los grupos alquilo descritos anteriormente.

45 "Ariilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático de 5, 6 y 7 miembros. El anillo puede ser un sistema de anillo carbocíclico, heterocíclico, carbocíclico condensado, heterocíclico condensado, bicarbocíclico, o biheterocíclico, opcionalmente sustituido por halógenos, grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo. Definido de forma amplia, "Ar", como se usa en el presente documento, incluye grupos aromáticos en un único anillo de 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir desde cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo pueden denominarse también "heteroarilo", "heterociclos de arilo", o "compuestos heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido, como se ha descrito anteriormente, en una o más posiciones del anillo con dichos sustituyentes, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcóxido, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, --CF₃, --CN, o similares. El término "Ar" incluye también sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son "anillos fusionados") en el que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos

cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclos. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, aunque no de forma limitativa, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3 b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo y xantenilo.

"Alquilarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).

"Heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical cíclico mediante un carbono o nitrógeno del anillo de un anillo monocíclico o bicíclico que 3-10 átomos del anillo, y preferentemente de 5-6 átomos del anillo, que consisten en carbono y uno a cuatro heteroátomos seleccionados cada uno entre el grupo consistente en oxígeno no de peróxido, azufre, y N(Y) en el que Y está ausente o es H, O, alquilo (C₁₋₄), fenilo o bencilo, y que contiene opcionalmente uno o más dobles o triples enlaces, y sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes. El término "heterociclo" abarca también anillos de heteroarilo sustituidos y no sustituidos. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, aunque no de forma limitativa, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo y xantenilo.

"Heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático monocíclico que contiene cinco o seis átomos del anillo consistente en carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados cada uno entre el grupo que consiste en oxígeno no de peróxido, azufre, y N(Y) donde Y está ausente o es H, O, alquilo (C₁-C₈), fenilo o bencilo. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen furilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazoilo, isoxazoilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo, (o su N-óxido), tienilo, pirimidinilo (o su N-óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N-óxido), quinolilo (o su N-óxido) y similares. El término "heteroarilo" puede incluir radicales de un heterociclo bicíclico fusionado con orto de aproximadamente ocho a diez átomos del anillo derivados del mismo, particularmente un benzoderivado o un derivado mediante la condensación de un propileno, trimetileno, o un dirradical de tetrametileno del anterior. Los ejemplos de heteroarilo pueden ser furilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazoilo, isoxazoilo, tiazolilo, isotiazolilo, piraxolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo (o su N-óxido), tienilo, pirimidinilo (o su N-óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N-óxido), quinolilo (o su N-óxido), y similares.

"Halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término "sustituido" como se usa en el presente documento, se refiere a todos los sustituyentes permisibles de los compuestos descritos en el presente documento. en el sentido de uso habitual, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes aromáticos y no aromáticos, acíclicos y cíclicos, carbocíclicos y heterocíclicos, ramificados y no ramificados de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos halógenos, grupos hidroxilo, o cualesquiera otros agrupamientos orgánicos que contienen cualquier número de átomos de carbono, preferentemente 1-14 átomos de carbono, e incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos tales como un agrupamiento de oxígeno, azufre o nitrógeno en formatos estructurales lineales, ramificados, o cíclicos. Los sustituyentes representativos incluyen alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, fenoxi, fenoxi sustituido, aroxi, aroxi sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, ciano, isociano, isociano sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, sulfonilo, sulfonilo sustituido, ácido sulfónico, fosforilo, fosforilo sustituido, fosfonilo, fosfonilo sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, C₃-C₂₀ cíclico, C₃₋₂₀ cíclico

sustituido, grupos heterocíclicos, heterocíclicos sustituidos, aminoácidos, péptidos, y polipéptidos.

Los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualesquiera sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Se entiende que "sustitución" o "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable, es decir, un compuesto que no experimenta de forma espontánea transformación, tal como mediante redistribución, ciclación, eliminación, etc.

"Obeso" como se usa en el presente documento, se refiere a un paciente que tiene un índice de masa corporal de más de 30 kg/m². "Sobrepeso" y "Preobeso", como se usa en el presente documento, se refiere a pacientes que tienen un índice de masa corporal de más de 25 kg/m². "Obesidad mórbida", como se usa en el presente documento, se refiere a un paciente que tiene un índice de masa corporal de más de 40 kg/m², un índice de masa corporal de más de 35 kg/m² en combinación con una o más comorbilidades, un índice de masa corporal de más de 30 kg/m² en combinación con una diabetes incontrolable, o combinaciones de las mismas.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un agente de pérdida de peso que es eficaz para inducir la pérdida de peso en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida, reduce la grasa corporal en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida, reducir la ingesta de alimento en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida, mejorar la homeostasia de la glucosa en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida, evitar el aumento de peso y/o prevenir un aumento en el índice de masa corporal en un paciente normal, paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida, o combinaciones de las mismas.

El agente de pérdida de peso puede ser también una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. En algunos casos, puede ser deseable preparar la sal de un compuesto descrito anteriormente debido a una o más de las propiedades físicas ventajosas de la sal, tales como una estabilidad potenciada o una solubilidad o perfil de disolución deseables.

En general, las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante reacción de las formas libres de ácido o base de un compuesto descrito anteriormente con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuados en agua, en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren los medios acuosos que incluyen éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de las sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, pág. 704; y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth, Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2002.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico, y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico, y trifluoroacético.

Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados habituales incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

En algunos casos, la sal farmacéuticamente aceptable puede incluir sales de metales alcalinos, incluidas sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Se pueden formar también sales de bases a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluidas las sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y cinc.

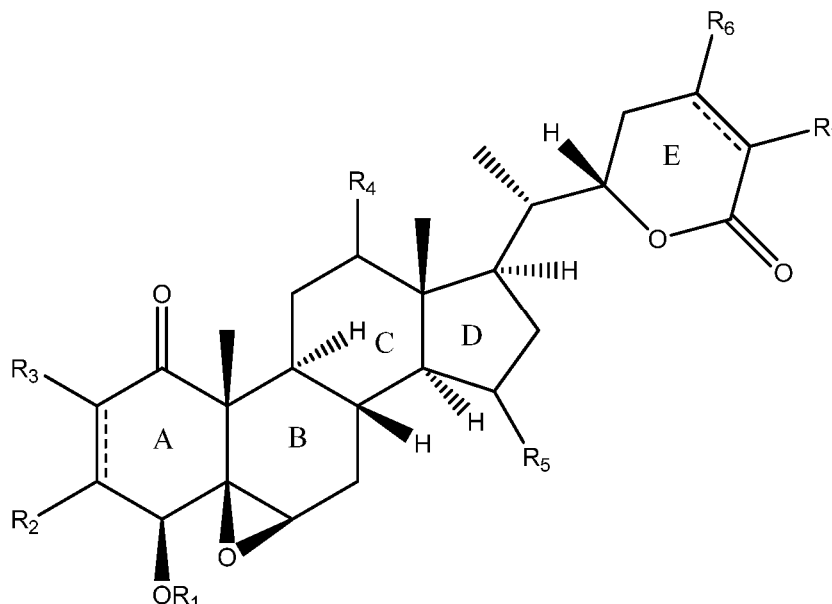
Las sales orgánicas pueden prepararse a partir de sales de amina secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse también con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (C₁-C₆) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), dialquil sulfatos (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

El agente de pérdida de peso puede ser también un profármaco farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Los profármacos son compuestos que, cuando se metabolizan *in vivo*, experimentan la conversión a compuestos que tienen la actividad farmacológica deseada. Los profármacos pueden prepararse sustituyendo funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos descritos anteriormente con "prorrestos" como se describe, por ejemplo, en H. Bundgaard, Design of Prodrugs (1985). Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de ésteres, éteres o amidas de los compuestos descritos anteriormente, derivados de polietilenglicol de los compuestos descritos anteriormente, derivados de N-acil aminas, derivados de dihidropiridina piridina, derivados que contienen amino conjugados a polipéptidos, derivados de 2-hidroxibenzamida, derivados de carbamato, derivados de N-óxidos que se reducen biológicamente a las aminas activas, y derivados de bases de N-mannich. Para la discusión adicional de los profármacos, véase, por ejemplo, Rautio, J. y col. Nature Reviews Drug Discovery. 7:255-270 (2008).

II. Agentes de pérdida de peso

Se proporcionan en el presente documento triterpenos tetracíclicos que se pueden administrar para promover la pérdida de peso, reducir la grasa corporal, reducir la ingesta de alimento, mejorar la homeostasia de la glucosa, o combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, el agente para la pérdida de peso es un compuesto definido por la Fórmula I



en la que R₁-R₇ son independientemente hidrógeno, ácido carboxílico (-COOH), formilo, acilo, amida primaria (por ejemplo, -CONH₂), amida secundaria (por ejemplos, -CONHR₈), amida terciaria (por ejemplo, -CONR₈R₈), carbamato secundario (por ejemplo, -OCONHR₈; -NHCOOR₈), carbamato terciario (por ejemplo, -OCONR₈R₈; -NR₈COOR₇), urea (por ejemplo, -NHCONHR₈; -NR₈CONHR₈; -NHCONR₈R₈; -NR₈CONR₈R₈), carbinol (por ejemplo, -CH₂OH; -CHR₈OH; -CR₈R₈OH), éter (por ejemplo, -OR₈), éster (por ejemplo, -COOR₈), alcohol (-OH), tiol (-SH), amina primaria (-NH₂), amina secundaria (por ejemplo, -NHR₈), amina terciaria (por ejemplo, -NR₈R₈), tioéter (por ejemplo, -SR₈), grupo sulfinilo (por ejemplo, -SOR₈), grupo sulfonilo (por ejemplo, -SOOR₈), grupo sulfino, halógeno, nitrilo, o CF₃; o un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilarilo, alqueno, alquinilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes individualmente seleccionados entre alquilo, ciclopropilo, ciclobutil éter, amina, halógeno, hidroxilo, éter, nitrilo, CF₃, éster, amida, urea, carbamato, tioéter, ácido carboxílico, y arilo; R₈, cuando está presente, es individualmente cada vez que está presente un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilarilo, alqueno, alquinilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes individualmente seleccionados entre alquilo, ciclopropilo, ciclobutil éter, amina, halógeno, hidroxilo, éter, nitrilo, CF₃, éster, amida, urea, carbamato, tioéter, ácido carboxílico, y arilo;

en el que la línea discontinua representa un enlace simple o doble;

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es Witaferina A. En otras realizaciones, el compuesto es un producto de la adición de Michael de Witaferina A. La reacción de Michael se puede producir en el anillo A y/o el anillo E. En otras realizaciones más, el compuesto se selecciona entre 2,3-dihidrowitaferina A; 2,3-dihidro-27-desoxiwitaferina A; 2,3,24,25-tetrahidro-27-desoxiwitaferina A, 4-Deshidrowitaferina A1; diacetato de witaferina A; 15β-Hidroxiwitaferina A; 12β-Hidroxiwitaferina A1; UN-R₁ (metabolito de *R. simplex*); UN-R₂ (metabolito de *R. simplex*).

Los agentes de pérdida de peso pueden tener uno o más centros quirales, y por tanto existen como uno o más estereoisómeros. Dichos estereoisómeros pueden existir como un único enantiómero, una mezcla de enantiómeros, una mezcla de diastereómeros, o una mezcla racémica.

5 Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" se refiere a compuestos preparados de los mismos átomos que tienen el mismo orden de enlace pero que tienen diferentes disposiciones tridimensionales de átomos que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Como se usa en el presente documento, el término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Como se usa en el presente documento, la expresión "isómero óptico" es equivalente al término enantiómero. como se usa en el presente documento, el término "diastereómero" se refiere a dos estereoisómeros que no son imágenes especulares pero que también no son superponibles. Las expresiones "racemato", "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros. La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al cual se unen cuatro grupos diferentes. La elección de la columna quiral adecuada, el eluyente, y las condiciones necesarias para efectuar la separación de la pareja de enantiómeros es bien conocida por una persona normalmente experta en la materia utilizando técnicas convencionales (véase, por ejemplo, Jacques, J. y col., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc. 1981).

La estructura del género anterior muestra una estereoquímica específica. Sin embargo, otros enantiómeros y diastereómeros, donde la estereoquímica alrededor de uno o más estereocentros es diferente, como se describe en el presente documento.

20 El agente de pérdida de peso puede ser también una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. En algunos casos, puede ser deseable preparar la sal de un compuesto descrito anteriormente debido a una o más de las propiedades físicas ventajosas de la sal, tales como una estabilidad potenciada o una solubilidad o perfil de disolución deseables.

25 En general, las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante reacción de las formas libres de ácido o base de un compuesto descrito anteriormente con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuados en agua, en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren los medios acuosos que incluyen éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetónitrilo. Se encuentran listas de las sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, pág. 704; y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth, Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2002.

30 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico, y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico, y trifluoroacético.

35 Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados habituales incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

40 En algunos casos, la sal farmacéuticamente aceptable puede incluir sales de metales alcalinos, incluidas sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Se pueden formar también sales de bases a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluidas las sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y cinc.

45 Las sales orgánicas pueden prepararse a partir de sales de amina secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse también con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (C₁-C₆) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), dialquil sulfatos (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

El agente de pérdida de peso puede ser también un profármaco farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Los profármacos son compuestos que, cuando se metabolizan *in vivo*, experimentan la conversión a compuestos que tienen la actividad farmacológica deseada. Los profármacos pueden prepararse sustituyendo funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos descritos anteriormente con "prorrestos" como se describe, por ejemplo, en H. Bundgaard, Design of Prodrugs (1985). Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de ésteres, éteres o amidas de los compuestos descritos anteriormente, derivados de polietilenglicol de los compuestos descritos anteriormente, derivados de N-acil aminas, derivados de dihidropiridina piridina, derivados que contienen amino conjugados a polipéptidos, derivados de 2-hidroxibenzamida, derivados de carbamato, derivados de N-óxidos que se reducen biológicamente a las aminas activas, y derivados de bases de N-mannich. Para la discusión adicional de los profármacos, véase, por ejemplo, Rautio, J. y col. Nature Reviews Drug Discovery. 7:255-270 (2008).

III. Procedimientos de preparación

Los agentes de pérdida de peso anteriormente descritos se pueden preparar usando procedimientos conocidos en la materia. Las metodologías representativas para la preparación de determinados agentes activos se describen a continuación. La vía de síntesis adecuada para un agente de pérdida de peso dado se puede seleccionar según la estructura del compuesto en su conjunto, ya que está relacionada con la compatibilidad de los grupos funcionales, estrategias de protección de grupos, y la presencia de enlaces lábiles.

IV. Formulaciones farmacéuticas

Se proporcionan formulaciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de pérdida de peso descrito en el presente documento, o una sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes representativos incluyen disolventes, diluyentes, agentes modificadores del pH, conservantes, antioxidantes, agentes de suspensión, agentes humectantes, modificadores de la viscosidad, agentes de tonicidad, agentes estabilizantes y combinaciones de los mismos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan preferentemente entre materiales que generalmente se reconocen como seguros (GRAS), y se pueden administrar a un individuo sin producir efectos biológicos secundarios indeseables o interacciones no deseadas.

A. Agentes terapéuticos adicionales

En algunos casos, la formulación farmacéutica puede contener además uno o más principios activos adicionales.

En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas contienen además una leptina, un análogo de leptina, o combinaciones de las mismas.

Una leptina es una hormona peptídica que sirve como la señal aferente en un bucle de retroalimentación negativa que regula la ingesta de alimento y el peso corporal *in vivo*. La leptina humana sin procesar se sintetiza *in vivo* en forma de una prohormona de 167 aminoácidos y 16 kDa. La leptina sin procesar incluye una secuencia señal de 21 aminoácidos en el extremo N que se escinde del resto del polipéptido para generar la leptina madura en circulación (que contiene 146 aminoácidos).

Los términos "leptina" y "análogo de leptina", como se usa en el presente documento, abarcan la leptina humana de origen natural, la leptinas de origen natural) producida por una especie no humana, tal como un ratón o rata, la leptina madura producida de forma recombinante, tal como metreleptina (es decir la leptina metionilo humana, o r-metHuLeptin, que es una leptina de 147 aminoácidos generada mediante la adición diseñada por ingeniería genética en el extremo N de una metionina al aminoácido del extremo de la leptina humana madura en circulación de 146 aminoácidos), así como a fragmentos de leptina, variantes de leptina, proteínas de fusión de leptina, y otros derivados de la misma, conocidos en la técnica por tener actividad biológica.

Los análogos y derivados de leptina ilustrativos incluyen los descritos en las publicaciones de patente internacional con números WO 96/05309, WO 96/40912; WO 97/06816, WO 00/20872, WO 97/18833, WO 97/38014, WO 98/08512, WO 98/12224, WO 98/28427, WO 98/46257, WO 98/55139, WO 00/09165, WO 00/47741, WO 2004/039832, WO 97/02004 y WO 00/21574; las solicitudes de patente internacional con números PCT/US96/22308 y PCT/US96/01471; las patentes de Estados Unidos con números 5.521.283, 5.532.336, 5.552.524, 5.552.523, 5.552.522, 5.935.810, 6.001.968, 6.429.290, 6.350.730, 6.936.439, 6.420.339, 6.541.033, 7.112.659, 7.183.254, y 7.208.577, y las publicaciones de patente de Estados Unidos con números 2005/0176107, 2005/0163799. Las variantes de leptina ilustrativas incluyen aquellas donde el aminoácido en la posición 43 se ha sustituido con Asp o Glu; la posición 48 se ha sustituido con Ala; la posición 49 se ha sustituido con Glu, o está ausente; la posición 75 se ha sustituido con Ala; la posición 89 se ha sustituido con Leu; la posición 93 se ha sustituido con Asp o Glu; la posición 98 se ha sustituido con Ala; la posición 117 se ha sustituido con Ser, la posición 139 se ha sustituido con Leu, la posición 167 se ha sustituido con Ser, y cualquier combinación de las mismas.

En ciertas realizaciones, la formulación farmacéutica incluye r-metHuLeptin (A-100, METRELEPTIN®), disponible de Amylin Pharmaceuticals (San Diego, Calif.).

Las formulaciones farmacéuticas también pueden incluir una o más vitaminas, minerales, suplementos dietarios, agentes nutracéuticos, tales como proteínas, carbohidratos, aminoácidos, ácidos grasos, antioxidantes, y extractos vegetales o animales, o combinaciones de los mismos. Las vitaminas, minerales, agentes nutracéuticos, y suplementos dietarios, son conocidos en la técnica, y se desvelan, por ejemplo, en Roberts y col., (Nutriceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins, and Healing Foods, American Nutraceutical Association, 2001). Los agentes nutracéuticos y los suplementos dietarios también se desvelan en Physicians' Desk Reference for Nutritional Supplements, 1ª Ed. (2001) y The Physicians' Desk Reference for Herbal Medicines, 1ª Ed. (2001).

En algunas realizaciones, la formulación no contiene un compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆ en combinación con la lactona esteroidea.

10 B. Formulaciones entéricas

Las formas de dosificación orales adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones, jarabes, y pastillas para chupar. Los comprimidos se pueden fabricar usando técnicas de compresión o moldeo bien conocidas en la técnica. Las cápsulas de gelatina o no de gelatina se pueden preparar como cápsulas de envoltura dura o blanda, que pueden encapsular materiales líquidos, sólidos y semisólidos, usando técnicas bien conocidas en la materia.

Las formulaciones se pueden preparar usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen diluyentes, conservantes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes de hinchamiento, cargas, estabilizantes, y combinaciones de los mismos.

Los excipientes, incluidos plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes y abrillantadores, también se pueden usar para formar composiciones revestidas para administración entérica. Las formulaciones para dosificación en liberación retardada se pueden preparar como se describe en las referencias convencionales tales como "Pharmaceutical dosage form tablets", eds. Liberman et. al. (Nueva York, Marcel Dekker, Inc., 1989), "Remington - The science and practice of pharmacy", 20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, y "Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems", 6ª Edición, Ansel y col., (Media, PA: Williams y Wilkins, 1995). Estas referencias proporcionar información acerca de los excipientes, materiales, equipo y procedimientos para preparar comprimidos y cápsulas y para las formas de dosificación de liberación retardada en comprimidos, cápsulas, y gránulos.

Los ejemplos de materiales de revestimiento adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, polímeros de celulosa tales como ftalato acetato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, y acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa; acetato ftalato de polivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y resinas metacrílicas que están comercialmente disponibles con el nombre comercial de EUDRAGIT® (Roth Pharma, Westerstadt, Alemania), zeína, shellac, y polisacáridos.

Los diluyentes, también denominados como "cargas", suelen ser necesarios para aumentar el volumen de una forma de dosificación sólida de manera que se proporcione un tamaño práctico para la compresión de comprimidos o la formación de perlas y gránulos. Los diluyentes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, fosfato dicálcico dihidratado, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, cloruro sódico, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio, óxido de titanio, silicato de aluminio y magnesio y azúcar en polvo.

Los aglutinantes se utilizan para transmitir cualidades cohesivas a una forma de dosificación sólida, y de esta forma garantizan que un comprimido o perla o gránulo permanece intacto tras la conformación de las formas de dosificación. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (que incluyen sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, alginato de sodio, celulosa, que incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, y veegum, y polímeros sintéticos tales como copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico)/poli(ácido metacrílico) y polivinilpirrolidona.

Los lubricantes se utilizan para facilitar la fabricación de comprimidos. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerol, polietilenglicol, talco, y aceite mineral.

Los disgregantes se utilizan para facilitar la disgregación o "rotura" de la forma de dosificación después de la administración, e incluyen por lo general, aunque no de forma limitativa, almidón, glicolato de almidón de sodio, carboximetil almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, arcillas, celulosa, alginina, gomas o polímeros reticulados, tales como PVP reticulado (Polyplasdone® XL de GAF Chemical Corp).

Los estabilizantes se utilizan para inhibir o retrasar las reacciones de descomposición de fármacos que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidantes. Los estabilizantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, antioxidantes, hidroxitolueno butilado (BHT); ácido ascórbico, sus sales y ésteres; vitamina E, tocoferol y sus sales;

sulfitos tales como metabisulfito; cisteína y sus derivados; ácido cítrico; galato de propilo, e hidroxianisol butilado (BHA).

1. Formulaciones de liberación controlada

5 Las formas de dosificación orales, tales como cápsulas, comprimidos, soluciones y suspensiones, se pueden formular para liberación controlada. Por ejemplo, el uno o más compuestos y el uno o más principios activos adicionales se pueden formular como nanopartículas, micropartículas, y combinaciones de las mismas, y encapsularse en cápsulas de gelatina o no gelatina blandas o duras o bien dispersarse en un medio de dispersión para formar una suspensión oral o un jarabe. Las partículas se pueden formar con el fármaco y una matriz polimérica de liberación controlada. Como alternativa, las partículas de fármaco se puede revestir con uno o más revestimientos de liberación controlada antes de su incorporación a la forma de dosificación terminada.

10 En otra realización, el uno o más compuestos y el uno o más principios activos adicionales se dispersan en un material de matriz, que gelifica o se emulsiona tras entrar en contacto con un medio acuoso, tal como los fluidos fisiológicos. En el caso de los geles, la matriz se hincha, atrapando los principios activos, que se liberan lentamente con el tiempo por difusión y/o degradación del material de la matriz. Dichas matrices se pueden formular como comprimidos o como materiales de relleno para cápsulas duras y blandas.

15 En otra realización adicional más, el uno o más compuestos y el uno o más principios activos adicionales se formulan en una forma de dosificación oral comercializada, tal como un comprimido o cápsula, y la forma de dosificación sólida se reviste con uno o más revestimientos de liberación controlada, tales como revestimientos de liberación retardada o revestimientos de liberación prolongada. El revestimiento o revestimientos también pueden contener los compuestos y/o principios activos adicionales.

Formulaciones de liberación prolongada

25 Las formulaciones de liberación prolongada se preparan de forma general como sistemas de difusión o sistemas osmóticos, por ejemplo, como se describe en "Remington - The science and practice of pharmacy" (20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000). Un sistema de difusión consiste de forma típica en dos tipos de dispositivos, un depósito y una matriz, y es bien conocido y está descrito en la técnica. Los dispositivos de matriz generalmente se preparan comprimiendo el fármaco con un transportador polimérico de disolución lenta para formar un comprimido. Los tres tipos principales de materiales usados en la preparación de los dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrófilos, y compuestos grasos. Las matrices plásticas incluyen, aunque no de forma limitativa, acrilato de metilo-metacrilato de metilo, poli(cloruro de vinilo), y polietileno. Los polímeros hidrófilos incluyen, aunque no de forma limitativa, polímeros celulósicos tales como metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y Carbopol® 934, poli(óxido de etileno), y mezclas de los mismos. Los compuestos grasos incluyen, aunque no de forma limitativa, diferentes ceras tales como cera de carnaúba y triestearato de glicerilo, y sustancias cerúleas que incluyen el aceite de ricino hidrogenado o el aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos.

35 En ciertas realizaciones, el material plástico es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluyen, pero sin limitación, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico con alquilamina, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico)(anhídrido), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(ácido metacrílico anhídrido), y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En ciertas realizaciones, el polímero acrílico está formado por uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidas en la materia, y se describen en NF XVII como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido en grupos de amonio cuaternario.

45 En una realización, el polímero acrílico es una laca de resina acrílica tal como la que está comercialmente disponible de Rohm Pharma con el nombre comercial EUDRAGIT®. En realizaciones adicionales preferidas, el polímero acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica comercialmente disponible de Rohm Pharma con los nombres comerciales EUDRAGIT® RL30D y EUDRAGIT® RS30D, respectivamente. EUDRAGIT® RL30D y EUDRAGIT® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido en grupos de amonio cuaternario, siendo la relación molar entre los grupos amonio y el resto de los ésteres (met)acrílicos neutros 1:20 en EUDRAGIT® RL30D y 1:40 en EUDRAGIT® RS30D. El peso molecular medio es de aproximadamente 150.000. EUDRAGIT® S-100 y EUDRAGIT® L-100 son también preferidos. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de dichos agentes. Las mezclas EUDRAGIT® RL/RS son insolubles en agua y en los fluidos digestivos. Sin embargo, los sistemas multiparticulados formados para incluir los mismos son hinchables y permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

55 Los polímeros anteriormente descritos tales como EUDRAGIT® RL/RS se pueden mezclar entre sí en cualquier relación adecuada para obtener finalmente una formulación de liberación continua que tenga un perfil de disolución deseado. Los sistemas multiparticulados de liberación sostenida deseables se pueden obtener, por ejemplo, a partir de 100 % EUDRAGIT®RL, 50 % EUDRAGIT® RL y 50 % EUDRAGIT® RS, y 10 % EUDRAGIT® RL y 90 %

EUDRAGIT® RS. Un experto en la materia reconocerá que se pueden usar también otros polímeros acrílicos, tal como, por ejemplo, EUDRAGIT®L.

5 Como alternativa, las formulaciones de liberación prolongada se pueden preparar usando sistemas osmóticos o mediante la aplicación de un revestimiento semipermeable a la forma de dosificación. En este último caso, el perfil de liberación del fármaco deseado se puede conseguir cuando se combinan materiales de revestimiento de baja permeabilidad y de alta permeabilidad en una proporción adecuada.

10 Los dispositivos con diferentes mecanismos de liberación del fármaco anteriormente descritos se pueden combinar en una forma de dosificación final que comprende unidades simples o múltiples. Los ejemplos de unidades múltiples incluyen, aunque no de forma limitativa, comprimidos multicapa y cápsulas que contienen comprimidos, perlas, o gránulos. Se puede añadir una porción de liberación inmediata al sistema de liberación prolongada mediante la aplicación de bien una capa de liberación inmediata sobre la parte superior del núcleo de liberación prolongada usando un procedimiento de revestimiento o compresión o en un sistema de múltiples unidades tales como una cápsula que contiene perlas de liberación prolongada e inmediata.

15 Los comprimidos de liberación prolongada que contienen polímeros hidrófilos se preparan mediante técnicas normalmente conocidas en la materia tales como compresión directa, granulación por vía húmeda, o granulación por vía seca. Sus formulaciones suelen incorporar polímeros, diluyentes, aglutinantes, y lubricantes, así como el principio farmacéuticamente activo. Los diluyentes habituales incluyen sustancias pulverulentas inertes tales como almidones, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, grano molido fino de cereales y polvos comestibles similares. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, 20 varios tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son de utilidad. Los aglutinantes típicos para comprimidos incluyen sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, y glucosa. Las gomas naturales y sintéticas, que incluyen acacia, alginatos, metilcelulosa, y polivinilpirrolidona, también pueden ser de utilidad. El polietilenglicol, los polímeros hidrófilos, etilcelulosa y ceras también pueden servir como 25 aglutinantes. Un lubricante es necesario en una formulación de comprimido para evitar que el comprimido y los punzones se adhieran al troquel. El lubricante se selecciona entre sólidos deslizantes como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

30 Los comprimidos de liberación prolongada que contienen materiales cerúleos se preparan de forma general usando procedimientos conocidos en la materia, tales como un procedimiento de mezcla directa, un procedimiento de congelación, y un procedimiento de dispersión en medio acuoso. En el procedimiento de congelación, el fármaco se mezcla con un material cerúleo y bien se congela por pulverización o se congela y se tamiza y procesa.

Formulaciones de liberación retardada

35 Las formulaciones de liberación retardada se pueden crear revistiendo una forma de dosificación sólida con una película de polímero, que sea insoluble en el entorno ácido del estómago, y soluble en el ambiente neutro del intestino delgado.

40 Las unidades de dosificación retardada se pueden preparar, por ejemplo, revistiendo un fármaco o una composición que contiene fármaco con un material de revestimiento seleccionado. La composición que contiene fármaco puede ser, por ejemplo, un comprimido para su incorporación a una cápsula, un comprimido para su uso como núcleo interno en una forma de dosificación de "núcleo revestido", o una pluralidad de perlas, partículas o gránulos que contienen fármaco, para su incorporación bien a un comprimido o a una cápsula. Los materiales de revestimiento preferidos incluyen polímeros bioerosionables, gradualmente hidrolizables, gradualmente solubles en agua, y/o 45 enzimáticamente degradables, y pueden ser polímeros "entéricos" convencionales. Los polímeros entéricos, como apreciarán los expertos en la técnica, se vuelven solubles en entornos de pH más elevado del tracto gastrointestinal inferior, o bien se erosionan lentamente a medida que la forma de dosificación pasa por el tracto gastrointestinal, mientras que los polímeros enzimáticamente degradables se degradan por las enzimas bacterianas presentes en el tracto gastrointestinal inferior, particularmente en el colon. Los materiales de revestimiento adecuados para realizar una liberación retardada incluyen, aunque no de forma limitativa, polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, ftalato 50 acetato de celulosa, acetatotrimelitato de celulosa y carboximetilcelulosa sódica; polímeros y copolímeros de ácido acrílico, preferentemente formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, y otras resinas metacrílicas que están comercialmente disponibles con el nombre comercial EUDRAGIT® (Rohm Pharma; Westerstadt, Alemania), incluidas EUDRAGIT® L30D-55 y L100-55 (soluble a pH 5,5 y superior), EUDRAGIT® L-100 (soluble a pH 6,0 y superior), EUDRAGIT® S (soluble a pH 7,0 y superior, como resultado de un mayor grado de esterificación), y EUDRAGITs® NE, RL y RS (polímeros insolubles en agua que tienen diferentes grados de permeabilidad y expansibilidad); polímeros y copolímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, acetatofalato de vinilo, copolímero de acetato con ácido crotonico, y copolímero de etileno-acetato de vinilo; polímeros enzimáticamente degradables tales como los azopolímeros, pectina, quitosán, amilosa y goma guar; zeína y shellac. También se pueden usar combinaciones de diferentes 60 materiales de revestimiento. También se pueden aplicar revestimientos multicapa que utilizan diferentes polímeros.

El experto en la materia puede determinar fácilmente los pesos de revestimiento preferidos para materiales de revestimiento concretos cuando evalúa los perfiles de liberación individuales para los comprimidos, perlas y gránulos preparados con diferentes cantidades de los distintos materiales de revestimiento. Es la combinación de materiales, procedimiento y forma de aplicación que producen las características de liberación deseadas, lo que se puede determinar solamente a partir de estudios clínicos.

La composición de revestimiento puede incluir aditivos convencionales, tales como plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes, agentes deslizantes, etc. Un plastificante está normalmente presente para reducir la fragilidad del revestimiento, y por lo general representará de aproximadamente un 10% en peso a aproximadamente un 50% en peso, con respecto al peso en seco del polímero. Los ejemplos de plastificantes típicos incluyen polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, acetil citrato de trietilo, aceite de ricino y monoglicéridos acetilados. Un agente estabilizante se utiliza preferentemente para estabilizar las partículas en la dispersión. Los agentes estabilizantes típicos son emulsionantes no iónica tales como ésteres de sorbitán, polisorbatos y polivinilpirrolidona. Los agentes deslizantes están recomendados para reducir los efectos de adherencia durante la formación de la película y el secado, y representarán por lo general aproximadamente del 25% en peso al 100% en peso del peso del polímero en la solución de revestimiento. Un agente deslizante eficaz es el talco. También se pueden usar otros agentes de deslizamiento tales como estearato de magnesio y monoestearatos de glicerol. También se pueden usar pigmentos tales como dióxido de titanio. Pequeñas cantidades de un agente antiespumante, tal como silicona (por ejemplo, simeticona), se pueden añadir también a la composición de revestimiento.

20 *Liberación pulsada*

La formulación se puede proporcionar mediante liberación pulsada del uno o más de los compuestos desvelados en el presente documento. Por "pulsada" se entiende que una pluralidad de dosis de fármaco se liberan en intervalos de tiempo separados entre sí. En general, tras la ingestión de la forma de dosificación, la liberación de la dosis inicial es prácticamente inmediata, es decir, el primer "pulso" de fármaco liberado se produce en el plazo de aproximadamente una hora después de la ingestión. Este pulso inicial va seguido por un primer intervalo de tiempo (tiempo de retraso) durante el cual se libera muy poco o nada de fármaco desde la forma de dosificación, transcurrido el cual se libera una segunda dosis. De manera similar, se puede diseñar un segundo intervalo prácticamente exento de liberación del fármaco entre el segundo y el tercer pulsos de liberación del fármaco. La duración del segundo intervalo prácticamente exento de liberación del fármaco variará dependiendo del diseño de la forma de dosificación, por ejemplo, un perfil de dosificación de dos veces al día, un perfil de dosificación de tres veces al día, etc. Para formas de dosificación que proporcionan un perfil de dosificación de dos veces al día, el intervalo prácticamente exento de liberación del fármaco tiene una duración de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 14 horas entre la primera y la segunda dosis. Para las formas de dosificación que proporcionan un perfil de dosificación de tres veces al día, el intervalo prácticamente exento de liberación del fármaco tiene una duración de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 8 horas entre cada una de las tres dosis.

En una realización, el perfil de liberación pulsada se consigue con formas de dosificación que son cápsulas cerradas y preferentemente selladas que alojan al menos dos "unidades de dosificación" que contienen fármaco, donde cada unidad de dosificación contenida en la cápsula proporciona un perfil de liberación del fármaco diferente. El control de una o varias unidad de dosificación de liberación retardada se lleva a cabo mediante un revestimiento polimérico de liberación controlada sobre la unidad de dosificación, o mediante la incorporación del principio activo a una matriz polimérica de liberación controlada. Cada unidad de dosificación puede comprender un comprimido fabricado por compresión o moldeo, en la que cada comprimido dentro de la cápsula proporciona un perfil de liberación del fármaco diferente. Para las formas de dosificación que imitan un perfil de dosificación de dos veces al día, un primer comprimido libera el fármaco de forma prácticamente inmediata tras la ingesta de la forma de dosificación, mientras que un segundo comprimido libera el fármaco de aproximadamente 3 horas a menos de 14 horas después de la ingestión de la forma de dosificación. Para las formas de dosificación que imitan un perfil de dosificación de tres veces al día, un primer comprimido libera el fármaco de forma prácticamente inmediata tras la ingesta de la forma de dosificación, un segundo comprimido libera fármaco de aproximadamente 3 horas a menos de 10 horas después de la ingestión de la forma de dosificación, y el tercer comprimido libera el fármaco de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 18 horas después de la ingestión de la forma de dosificación. Es posible que la forma de dosificación incluya más de tres comprimidos. Aunque la forma de dosificación no incluirá por lo general más de un tercer comprimido, se pueden utilizar formas de dosificación que incluyan más de tres comprimidos.

Como alternativa, cada unidad de dosificación contenida en la cápsula puede comprender una pluralidad de perlas, gránulos o partículas que contienen fármaco. Como se sabe en la materia, "perlas" que contienen fármaco se refiere a perlas fabricadas con fármaco y uno o más excipientes o polímeros. Las perlas que contienen fármaco se pueden producir aplicando el fármaco a un soporte inerte, por ejemplo, perlas de azúcar inertes revestidas con fármaco, o mediante la creación de un "núcleo" que comprende tanto fármaco como uno o más excipientes. Como es también conocido, los "gránulos" y "partículas" que contienen fármaco comprenden partículas de fármaco que pueden incluir o no uno o más excipientes o polímeros adicionales. A diferencia de las perlas que contienen fármaco, los gránulos y las partículas no contienen un soporte inerte. Los gránulos generalmente comprenden partículas de fármaco y necesitan procesamiento adicional. En general, las partículas son más pequeñas que los gránulos, y no se procesan adicionalmente. Aunque las perlas, gránulos y partículas se pueden formular para proporcionar una liberación

inmediata, las perlas y los gránulos se utilizan por lo general para proporcionar una liberación retardada.

C. Formulaciones parenterales

Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral. "Administración parenteral", como se usa en el presente documento, significa la administración por cualquier procedimiento que no sea el tracto digestivo, o las vías no invasivas tópica o regional. Por ejemplo, la administración parenteral puede incluir la administración a un paciente por vía intravenosa, por vía intradérmica, intraperitoneal, intrapleural, intratraqueal, intramuscular, subcutánea, mediante inyección, y mediante infusión.

Las formulaciones parenterales se pueden preparar en forma de composiciones acuosas usando técnicas conocidas en la materia. Normalmente, dichas composiciones se pueden preparar como formulaciones inyectables, por ejemplo, soluciones o suspensiones; formas sólidas adecuadas para usar en la preparación de soluciones o suspensiones tras la adición de un medio de reconstitución antes de la inyección; emulsiones, tales como emulsiones de agua en aceite (w/o), emulsiones de aceite en agua (o/w), y microemulsiones de las mismos, liposomas, o emulsomas.

El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, uno o más polioles (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido), aceites, tales como aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de sésamo, etc. y combinaciones de los mismos. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de la dispersión y/o mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico.

Las soluciones y dispersiones de los principios activos en forma de ácido o base libre o sales farmacológicamente aceptables de los mismos se pueden preparar en agua u otro disolvente o medio de dispersión, mezclado adecuadamente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, aunque no de forma limitativa, tensioactivos, dispersantes, emulsionantes, agentes modificadores del pH y combinaciones de los mismos.

Los tensioactivos adecuados pueden ser agentes de superficie activa aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, los que contienen iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen sales de sodio, potasio, y amonio de alquilarilsulfonatos y alquilarilsulfonatos de cadena larga tales como dodecibencenosulfonato; dialquilsulfosulccinatos de sodio, tales como dodecibencenosulfonato de sodio; dialquilsulfosulccinatos de sodio, tales como bis-(2-etiltioxil)-sulfosuccinato de sodio; y alquilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio. Los tensioactivos catiónicos incluyen, aunque no de forma limitativa, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearil dimetilbencilamonio, polioxietileno y cocoamina. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoestearato de etilenglicol, miristato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, poligliceril-4-oleato, acilato de sorbitán, acilato de sacarosa, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG-400, monolaurato de polioxietileno, polisorbatos, octilfeniléter polioxietilenado, PEG-1000 cetil éter, tricecil éter polioxietilenado, propilenglicol butil éter, Poloxamer® 401, estearoil monoisopropanolamida, y seboamida hidrogenada polioxietilenada. Los ejemplos de tensioactivos anfóteros incluyen N-dodecil-β-alanina de sodio, N-lauril-β-iminodipropionato de sodio, miristoanfoacetato, lauril betaina, y lauril sulfobetaina.

La formulación puede contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y timerosal. La formulación también pueden contener un antioxidante para prevenir la degradación del uno o más principios activos.

La formulación está típicamente tamponada a un pH de 3-8 para la administración parenteral tras su reconstitución. Los tampones adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, tampones fosfato, tampones acetato, y tampones citrato.

Los polímeros solubles en agua se utilizan frecuentemente en formulaciones para administración parenteral. Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, polivinilpirrolidona, dextrano, carboximetilcelulosa, y polietilenglicol.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando los principios activos en las cantidades necesarias en el disolvente o medio de dispersión adecuado con uno o más de los excipientes anteriormente relacionados, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diferentes principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los anteriormente relacionados. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación preferidos son las técnicas de secado a vacío y las técnicas de criodesecación que dan como resultado un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una de sus soluciones anteriormente esterilizadas por filtración. Los polvos se pueden preparar de tal forma que las partículas son de tipo poroso, lo que puede aumentar la disolución de las partículas. Los procedimientos para fabricar partículas porosas son bien conocidos en la técnica.

1. Formulaciones de liberación controlada

Las formulaciones parenterales descritas en el presente documento se pueden formular para liberación controlada incluida la liberación inmediata, liberación retardada, liberación extendida, liberación pulsada, y combinaciones de las mismas.

5 Nanopartículas y micropartículas

Para administración parenteral, los compuestos y, opcionalmente, uno o más principios activos adicionales, se pueden incorporar a micropartículas, nanopartículas, o combinaciones de las mismas que proporcionan liberación controlada. En realizaciones en las que las formulaciones contienen dos o más fármacos, los fármacos se pueden formular para el mismo tipo de liberación controlada (por ejemplo, retardada, prolongada, inmediata, o pulsada) o los fármacos se pueden formular independientemente para diferentes tipos de liberación (por ejemplo, inmediata y retardada, inmediata y prolongada, retardada y prolongada, retardada y pulsada, etc.).

Por ejemplo, los compuestos y/o uno o más principios activos adicionales se pueden incorporar a las micropartículas poliméricas que proporcionan liberación controlada del uno o más fármacos. La liberación del uno o más fármacos se controla mediante difusión del uno o más fármacos al exterior de las micropartículas y/o degradación de las partículas poliméricas mediante hidrólisis y/o degradación enzimática. Los polímeros adecuados incluyen etilcelulosa y otros derivados de celulosa, naturales o sintéticos.

Los polímeros que son lentamente solubles y forman un gel en medio acuoso, tales como hidroxipropil metilcelulosa o poli(óxido de etileno) pueden ser también adecuados como materiales para micropartículas que contienen fármaco. Otros polímeros incluyen, aunque no de forma limitativa, polianhídridos, poli(éster anhídridos), polihidroxiácidos, tales como polilactida (PLA), poliglicólido (PGA), poli(láctido-co-glicólido) (PLGA), poli-3-hidroxiбутirato (PHB) y copolímeros de los mismos, poli-4-hidroxiбутirato (P4HB) y copolímeros de los mismos, policaprolactona y copolímeros de los mismos, y combinaciones de los mismos.

Como alternativa, el uno o más fármacos se pueden incorporar a micropartículas preparadas a partir de materiales que son insolubles en solución acuosa, o lentamente solubles en solución acuosa, pero son capaces de degradarse dentro del tracto GI por medios que incluyen la degradación enzimática, la acción tensioactiva de los ácidos biliares, y/o la erosión mecánica. Como se usa en el presente documento, la expresión "lentamente soluble en agua" se refiere a los materiales que no se disuelven en agua en un periodo de 30 minutos. Los ejemplos preferidos incluyen grasas, sustancias grasas, ceras, sustancias cerúleas y mezclas de los mismos. Las grasas y sustancias grasas adecuadas incluyen alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, mirístico, estearílico, cetílico o cetosteárico), ácidos grasos y derivados, que incluyen, aunque no de forma limitativa, ésteres de ácido graso, glicérido de ácido graso (monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos) y grasas hidrogenadas. Los ejemplos específicos incluyen, aunque no de forma limitativa, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, aceites hidrogenados disponibles con el nombre comercial Sterotex®, ácido esteárico, manteca de cacao, y alcohol estearílico. Las ceras y materiales cerúleos adecuados incluyen ceras naturales o sintéticas, hidrocarburos, y ceras normales. Los ejemplos específicos de ceras incluyen cera de abejas, glycowax, cera de ricino, cera de carnaúba, parafinas y cera de candelilla. Como se usa en el presente documento, un material cerúleo se define como cualquiera material que es normalmente sólido a temperatura ambiente y tiene un punto de fusión de aproximadamente 30 a 300 °C.

En algunos casos, puede ser deseable alterar la velocidad de penetración del agua en las micropartículas. Para este fin, se pueden formular agentes controladores de la velocidad (mechado) junto con las grasas o ceras anteriormente relacionadas. Los ejemplos de materiales controladores de la velocidad incluyen algunos derivados de almidón (por ejemplo, maltodextrina cerúlea y almidón de maíz secado en tambor), derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, y carboximetilcelulosa), ácido alginico, lactosa y talco. Adicionalmente, se puede añadir un tensioactivo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, lecitina) para facilitar la degradación de dichas micropartículas.

Las proteínas que son insolubles en agua, tales como zeína, también se pueden usar como materiales para la formación de micropartículas que contienen fármaco. Adicionalmente, proteínas, polisacáridos y combinaciones de los mismos que sean solubles en agua se pueden formular con el fármaco formando micropartículas y, posteriormente, reticular para formar una red insoluble. Por ejemplo, las ciclodextrinas se pueden complejar con moléculas de fármaco individuales y posteriormente reticularse.

La encapsulación o la incorporación del fármaco a los materiales transportadores para producir micropartículas que contienen fármaco se puede conseguir mediante técnicas de formulación farmacéutica conocidas. En el caso de la formulación en grasas, ceras o materiales cerúleos, el material transportador se calienta de forma típica por encima de su temperatura de fusión y el fármaco se añade para formar una mezcla que comprende partículas de fármaco suspendidas en el material transportador, fármaco disuelto en el material transportador, o una mezclas de los mismos. Posteriormente, las micropartículas se pueden formular por diferentes procedimientos que incluyen, aunque no de forma limitativa, los procedimientos de congelación, extrusión, enfriado por pulverización o dispersión acuosa. En un procedimiento preferido, la cera se calienta por encima de su temperatura de fusión, se añade el fármaco. y la

mezcla de cera fundida-fármaco se congela con agitación constante a medida que la mezcla se enfría. Como alternativa, la mezcla de cera fundida-fármaco se puede extrudir y esferonizar para formar aglomerados o perlas. Las descripciones detalladas de estos procedimientos se pueden encontrar en "Remington- The science and practice of pharmacy", 20ª Edición, Jennaro et. al., (Phila, Lippencott, Williams, y Wilkens, 2000).

- 5 Para algunos materiales transportadores, puede ser deseable utilizar una técnica de evaporación del disolvente para producir micropartículas que contienen fármaco. En este caso, el fármaco y el material transportador se disuelven conjuntamente en un disolvente común, y las micropartículas se pueden producir posteriormente por diferentes técnicas entre las que se incluyen, aunque no de forma limitativa, la formación de una emulsión en agua u otro medio adecuado, secado por pulverización, o mediante eliminación por evaporación del disolvente de la solución a granel y molienda del material resultante.

10 En algunas realizaciones, el fármaco en forma de partículas se dispersa de forma homogénea en un material insoluble en agua o lentamente soluble en agua. Para minimizar el tamaño de las partículas de fármaco dentro de la composición, el propio fármaco pulverulento se puede molturar para generar partículas finas antes de la formulación. El procedimiento de molienda en chorro, conocido en la técnica farmacéutica, se puede usar con este fin. En algunas realizaciones, el fármaco en forma de partículas se dispersa homogéneamente en una cera o sustancia cerúlea calentando la cera o la sustancia cerúlea por encima de su punto de fusión, y añadir la partículas de fármaco mientras se agita la mezcla. En este caso, se puede añadir un tensioactivo farmacéuticamente aceptable a la mezcla para facilitar la dispersión de las partículas de fármaco.

15 Las partículas también se pueden revestir con uno o más revestimientos de liberación modificada. Los ésteres o ácidos grasos sólidos, que se han hidrolizado mediante lipasas, se pueden revestir mediante pulverización sobre micropartículas o partículas de fármaco. La zeína es un ejemplo de proteína insoluble en agua natural. Se puede revestir sobre micropartículas que contienen fármaco o partículas de fármaco por revestimiento mediante pulverización o por técnicas de granulación por vía húmeda. Además de los materiales insolubles en agua de forma natural, algunos sustratos de las enzimas digestivas se pueden tratar con procedimientos de reticulación, dando como resultado la formación de redes no solubles. Se han notificado muchos procedimientos para reticular proteínas, iniciados por procedimientos tanto químicos como físicos. Uno de los procedimientos más habituales para obtener reticulación es el uso de agentes de reticulación químicos. Los ejemplos de agentes de reticulación químicos incluyen aldehídos (glutaraldehído y formaldehído), compuesto epoxi, carbodiimidas, y genipina. Además de estos agentes de reticulación, se han utilizado azúcares oxidados y naturales para reticular la gelatina (Cortesi, R., y col., Biomaterials 19 (1998) 1641-1649). La reticulación también se puede llevar a cabo usando medios enzimáticos; por ejemplo, la transglutaminasa se ha autorizado como sustancia GRAS para reticular productos derivados del marisco. Finalmente, la reticulación se puede iniciar por medios físicos tales como tratamiento térmico, irradiación UV e irradiación gamma.

20 Para producir una capa de revestimiento de proteína reticulada que rodea las micropartículas que contienen fármaco o las partículas de fármaco, una proteína soluble en agua se puede revestir mediante pulverización sobre las micropartículas y posteriormente reticularse por uno de los procedimientos anteriormente descritos. Como alternativa, las micropartículas que contienen fármaco se pueden microencapsular dentro de proteínas mediante separación de fases por coacervación (por ejemplo, mediante adición de sales) y posteriormente reticulación. Algunas proteínas adecuadas para este fin incluyen gelatina, albúmina, caseína, y gluten.

25 Los polisacáridos también se pueden reticular para formar una red insoluble en agua. Para muchos polisacáridos, esto se puede llevar a cabo por reacción con sales de calcio o cationes multivalentes que reticulan las cadenas de polímero principales. Pectina, alginato, dextrano, amilosa y goma guar se someten a reticulación en presencia de cationes multivalentes. También se pueden formar complejos entre polisacáridos de cargas opuestas; pectina y quitosana, por ejemplo, se pueden complejar mediante interacciones electrostáticas.

Formulaciones de depósito

35 Los principios activos se pueden formular para inyección de depósito. En una inyección de depósito, el principio activo se formula con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables que proporcionan la liberación gradual del principio activo durante un periodo de horas o días después de la inyección. La formulación de depósito se puede administrar por cualquier medio adecuado; sin embargo, la formulación de depósito se administra típicamente por inyección subcutánea o intramuscular.

40 Una variedad de transportadores se puede incorporar a la formulación de depósito para proporcionar la liberación controlada del principio activo. En algunos casos, las formulaciones de depósito contienen uno o más transportadores biodegradables poliméricos u oligoméricos. Los transportadores poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA), copolímeros en bloque de poli(ácido láctico)-polietilenglicol (PLA-PEG), polianhídridos, poli(éster anhídridos), poliglicólido (PGA), poli-3-hidroxiobutirato (PHB) y copolímeros de los mismos, poli-4-hidroxiobutirato (P4HB), policaprolactona, celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, así como mezclas, derivados, copolímeros, y combinaciones de los mismos.

45 En las formulaciones de depósito que contienen un transportador polimérico u oligomérico, el transportador y el principio activo se pueden formular como una solución, una emulsión, o una suspensión. Uno o más agentes de

pérdida de peso, y opcionalmente uno o más principios activos adicionales, también se pueden incorporar a las micropartículas poliméricas u oligoméricas, nanopartículas o combinaciones de las mismas.

En algunos casos, la formulación es diluida y está diseñada para solidificar o gelificar (es decir, formar un hidrogel o un organogel) tras la inyección. Esto puede dar como resultado un cambio en la solubilidad de la composición después de la inyección o, por ejemplo, mediante la inyección de un prepolímero mezclado con un iniciador y/o agente de reticulación. La matriz de polímero, solución de polímero, o partículas poliméricas atrapan el principio activo en el sitio de la inyección. A medida que el transportador polimérico se degrada gradualmente, el principio activo se libera, bien por difusión del agente hacia el exterior de la matriz y/o disipación de la matriz a medida que se absorbe. La velocidad de liberación del principio activo desde el sitio de inyección se puede controlar variando, por ejemplo, la composición química, peso molecular, densidad de reticulación, y/o concentración del transportador polimérico. Los ejemplos de dichos sistemas incluyen los descritos en las patentes de Estados Unidos con números 4.938.763, 5.480.656 y 6.113.943.

Las formulaciones de depósito también se pueden preparar usando otros excipientes controladores de la velocidad, incluidos materiales hidrófobos, incluidos aceites aceptables (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, etc.) y fosfolípidos, resinas de intercambio iónico, y transportadores poco solubles.

La formulación de depósito puede contener además un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, uno o más polioles (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido), aceites, tales como aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de sésamo, etc. y combinaciones de los mismos. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de la dispersión y/o mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico.

Las soluciones y dispersiones de los agentes de pérdida de peso en forma de ácido o base libre o sales farmacológicamente aceptables de los mismos se pueden preparar en agua u otro disolvente o medio de dispersión, mezclado adecuadamente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, aunque no de forma limitativa, tensioactivos, dispersantes, emulsionantes, agentes modificadores del pH y combinaciones de los mismos.

Los tensioactivos adecuados pueden ser agentes de superficie activa aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, los que contienen iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen sales de sodio, potasio, y amonio de alquilarilsulfonatos y alquilarilsulfonatos de cadena larga tales como dodecilmecanosulfonato; dialquilsulfosulfonatos de sodio, tales como bis-(2-etiltioxil)-sulfosuccinato de sodio; y alquilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio. Los tensioactivos catiónicos incluyen, aunque no de forma limitativa, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearil dimetilbencilamonio, polioxietileno y cocoamina. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoestearato de etilenglicol, miristato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, poligliceril-4-oleato, acilato de sorbitán, acilato de sacarosa, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG-400, monolaurato de polioxietileno, polisorbatos, octilfeniléter polioxietileno, PEG-1000 cetil éter, triceil éter polioxietileno, propilenglicol butil éter, Poloxamer® 401, estearoil monoisopropanolamida, y seboamida hidrogenada polioxietileno. Los ejemplos de tensioactivos anfóteros incluyen N-dodecil-β-alanina de sodio, N-lauril-β-iminodipropionato de sodio, miristoanfoacetato, lauril betaína, y lauril sulfobetaina.

La formulación puede contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y timerosal. La formulación también pueden contener un antioxidante para prevenir la degradación del uno o más principios activos.

La formulación está típicamente tamponada a un pH de 3-8 para la administración parenteral tras su reconstitución. Los tampones adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, tampones fosfato, tampones acetato, y tampones citrato.

Los polímeros solubles en agua se utilizan frecuentemente en formulaciones para administración parenteral. Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, polivinilpirrolidona, dextrano, carboximetilcelulosa, y polietilenglicol.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando los principios activos en las cantidades necesarias en el disolvente o medio de dispersión adecuado con uno o más de los excipientes anteriormente relacionados, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diferentes principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los anteriormente relacionados. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación preferidos son las técnicas de secado a vacío y las técnicas de criodesecación que dan como resultado un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una de sus soluciones anteriormente esterilizadas por filtración. Los

polvos se pueden preparar de tal forma que las partículas son de tipo poroso, lo que puede aumentar la disolución de las partículas. Los procedimientos para fabricar partículas porosas son bien conocidos en la técnica.

Implantes

5 El implante de un sistema de liberación lenta o de liberación prolongada, de forma que se mantenga un nivel constante de dosificación, también se contempla en el presente documento. En tales casos, el uno o más principios activos proporcionados en el presente documento se pueden dispersar en una matriz sólida opcionalmente revestida con una membrana exterior controladora de la velocidad. El compuesto se difunde desde la matriz sólida (y opcionalmente a través de la membrana exterior) con una liberación prolongada de velocidad controlada. La matriz sólida y la membrana se pueden formar a partir de cualquier material adecuado conocido en la técnica incluyendo, aunque no de forma limitativa, polímeros, polímeros bioerosionables, e hidrogeles.

C. Formulaciones pulmonares

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden formular para la administración parenteral. Las formulaciones farmacéuticas y los procedimientos para administración pulmonar son conocidos en la técnica.

15 El tracto respiratorio es la estructura implicada en el intercambio de gases entre la atmósfera y el torrente sanguíneo. El tracto respiratorio abarca las vías respiratorias superiores, incluida la orofaringe y la laringe, seguido por las vías respiratorias inferiores, que incluyen la tráquea, seguida por las bifurcaciones a los bronquios y bronquiolos. Las vías respiratorias superiores e inferiores se denominan las vías respiratorias conductoras. Posteriormente, los bronquiolos finales se dividen en los bronquiolos respiratorios que posteriormente dan lugar a la zona respiratoria final, los alvéolos, o pulmón profundo, donde se produce el intercambio de gases.

20 El área de la superficie alveolar es la más grande del sistema respiratorio y es donde se produce la absorción del fármaco. Los alvéolos están cubiertos por un epitelio fino sin cilios o una capa mucosa y secretan fosfolípidos tensioactivos. La administración eficaz de agentes terapéuticos por vía pulmonar requiere que el principio activo esté formulado de manera que llegue a los alvéolos.

25 En el caso de la administración pulmonar, las formulaciones se pueden dividir en formulaciones de polvo seco y formulaciones líquidas. Las formulaciones tanto de polvo seco como líquidas se pueden usar para conformar formulaciones en aerosol. El término aerosol, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier preparación de una niebla fina de partículas, que pueden estar en solución o en suspensión, según se produzcan o no usando un propulsor.

30 Las formulaciones útiles, y los procedimientos de fabricación, se describen en Caryalho, y col., J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. abril de 2011; 24(2):61-80. Epub 16 de marzo de 2011, para la administración de fármacos quimioterapéuticos a los pulmones.

1. Formulaciones de polvo seco

35 Las formulaciones de polvo seco son formulaciones sólidas finamente divididas que contienen uno o más principios activos que son adecuadas para su administración por vía pulmonar. En las formulaciones de polvo seco, el uno o más principios activos se pueden incorporar en forma cristalina o amorfa.

Las formulaciones de polvo seco se pueden administrar mediante inhalación pulmonar a un paciente sin el beneficio de ningún transportador, salvo el aire o un propulsor adecuado. Preferentemente, sin embargo, las formulaciones de polvo seco incluyen uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables.

40 El transportador farmacéutico puede incluir un agente de carga, tales como carbohidratos (incluyendo monosacáridos, polisacáridos, y ciclodextrinas), polipéptidos, aminoácidos, y combinaciones de los mismos. Los agentes de carga adecuados incluyen fructosa, galactosa, glucosa, lactitol, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, melezitosa, mioinositol, palatinita, rafinosa, estaquirosa, sacarosa, trehalosa, xilitol, hidratos de los mismos, y combinaciones de los mismos.

45 El transportador farmacéutico puede incluir un lípido o un tensioactivo. Los tensioactivos naturales, tales como dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) son los más preferidos. Está comercialmente disponible para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en bebés prematuros. Los tensioactivos pulmonares sintéticos y derivados de animales incluyen:

Tensioactivos pulmonares sintéticos

- 50 Exosurf - una mezcla de DPPC con hexadecanol y tiloxapol añadidos como agentes de dispersión
- Pumactant (compuesto expansor de pulmón artificial, o ALEC) - una mezcla de DPPC y PG
- KL-4 - compuesto de DPPC, palmitoil-oleoil fosfatidilglicerol, y ácido palmítico, combinado con un péptido sintético de 21 aminoácidos que imita las características estructurales del SP-B.
- Venticute - DPPC, PG, ácido palmítico y SP-C recombinante
- 55 Tensioactivos derivados de animales
- Alveofact - extraído del fluido de lavado de pulmón de vaca

Curosurf - extraído de material derivado de pulmón de cerdo triturado
 Infasurf - extraído del fluido de lavado de pulmón de ternera
 Survanta - extraído de pulmón triturado de vaca con más DPPC, ácido palmítico y tripalmitina
 Exosurf, Curosurf, Infasurf, y Survanta son los tensioactivos actualmente autorizados por la FDA para su uso en
 5 Estados Unidos.

El transportador farmacéutico también puede incluir uno o más agentes estabilizantes o agentes dispersantes. El transportador farmacéutico también puede incluir uno o más reguladores del pH, o tampones. Los tampones adecuados incluyen sales orgánicas preparadas a partir de ácidos y bases orgánicos, tales como citrato sódico o ascorbato de sodio. El transportador farmacéutico también puede incluir una o más sales, tales como cloruro de sodio
 10 o cloruro de potasio.

Las formulaciones de polvo seco se preparan de forma típica combinando uno o más principios activos con un transportador farmacéutico. Opcionalmente, se pueden incorporar principios activos adicionales en la mezcla. A continuación, la mezcla se conforma en partículas adecuadas para la administración pulmonar usando técnicas conocidas en la materia, tales como liofilización, secado por pulverización, aglomeración, revestimiento mediante pulverización, procedimientos de extrusión, formación de partículas de masa fundida, formación de partículas con separación de fases (formación espontánea de partículas en emulsión, formación de partículas por evaporación del disolvente, y formación de partículas por eliminación del disolvente), coacervación, moldeo a baja temperatura, trituración, molienda (por ejemplo, molienda de atrición con aire (molienda por chorro), molienda con bolas),
 15 homogeneización de alta presión, y/o cristalización de fluidos supercríticos.

El procedimiento adecuado de formación de partículas se puede seleccionar dependiendo del tamaño de partícula deseado, de la distribución del tamaño de partículas, y de la morfología de las partículas. En algunos casos, el procedimiento de formación de partículas se selecciona de forma que produzca una población de partículas con el tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partículas deseado para administración pulmonar. Como alternativa, el procedimiento de formación de partículas puede producir una población de partículas de las que se
 20 aísla una población de partículas con el tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partículas deseado para la administración pulmonar, por ejemplo, mediante tamizado.

Es sabido en la técnica que la morfología de las partículas afecta a la profundidad de penetración de una partícula en el pulmón así como una captación de las partículas de fármaco. Como se ha analizado anteriormente, las partículas de fármaco deberán alcanzar los alvéolos para maximizar la eficacia terapéutica. En consecuencia, las formulaciones de polvo seco se procesan para conseguir partículas que tengan el diámetro aerodinámico promedio en masa (MMAD) adecuado, densidad compactada, y rugosidad superficial para conseguir la administración del uno o más principios activos al pulmón profundo. Las morfologías de partículas preferidas para su administración al pulmón profundo son conocidas en la técnica, y se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 7.052.678 de Vanbever, y col.
 30

Las partículas que tienen un diámetro aerodinámico promedio en masa (MMAD) de más de 5 micrómetros por lo general no llegan al pulmón; en su lugar, tienden a impactar en la parte posterior de la garganta y se tragan. Las partículas que tienen diámetros de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 micrómetros son lo suficientemente pequeñas para alcanzar la región pulmonar superior o central (vías respiratorias conductoras), pero pueden ser demasiado grandes para alcanzar los alvéolos. Las partículas más pequeñas, (es decir, de aproximadamente 0,5 a
 40 aproximadamente 3 micrómetros), pueden alcanzar eficazmente la región alveolar. Las partículas que tienen diámetros menores de aproximadamente 0,5 micrómetros también se pueden depositar en la región alveolar por sedimentación, aunque las partículas muy pequeñas se pueden exhalar.

El intervalo de tamaño de partícula preciso para su administración eficaz en la región alveolar dependerá de diferentes factores, incluida la densidad compactada de las partículas a suministrar. En términos generales, a medida que disminuye la densidad compactada, el MMAD de las partículas que pueden alcanzar eficazmente la región alveolar de los pulmones aumenta. Por lo tanto, en casos de partículas con bajas densidades adecuadas, las partículas que tienen diámetros de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 micrómetros, de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 micrómetros, o de aproximadamente 7 a aproximadamente 9,5 micrómetros, se pueden administrar eficazmente a los pulmones. El diámetro aerodinámico preferido para una deposición máxima dentro de
 50 los pulmones se puede calcular. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 7.052.678 de Vanbever, y col.

En algunas realizaciones, la formulación de polvo seco se compone de una pluralidad de partículas que tiene un diámetro aerodinámico promedio en masa comprendido de 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros, más preferentemente de aproximadamente 0,5 micrómetros a aproximadamente 7 micrómetros, lo más preferido de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, la formulación de polvo seco se compone de una pluralidad de partículas que tiene un diámetro aerodinámico promedio en masa comprendido de 3 a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, la formulación de polvo seco se compone de una pluralidad de partículas que tiene un diámetro aerodinámico promedio en masa comprendido de 5 a
 60 aproximadamente 7 micrómetros. En algunas realizaciones, la formulación de polvo seco se compone de una

pluralidad de partículas que tiene un diámetro aerodinámico promedio en masa comprendido de 7 a aproximadamente 9,5 micrómetros.

5 En algunos casos, puede existir alguna ventaja al suministrar partículas mayores de aproximadamente 3 micrómetros de diámetro. La fagocitosis de las partículas mediante los macrófagos alveolares disminuye mucho a medida que aumenta el diámetro de la partícula a partir de aproximadamente 3 micrómetros. Kawaguchi, H., y col., *Biomaterials* 7: 61-66 (1986); y Rudt, S. y Muller, R. H., *J. Contr. Rel.* 22: 263-272 (1992). Al administrar partículas con un volumen aerodinámico mayor de 3 micrómetros, la fagocitosis fagocítica por los macrófagos alveolares y el aclaramiento desde los pulmones, se puede minimizar.

10 En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 80 %, más preferentemente al menos aproximadamente el 90 %, lo más preferentemente al menos aproximadamente un 95 % de las partículas en la formulación de polvo seco tienen un diámetro aerodinámico de menos de aproximadamente 10 micrómetros, más preferentemente menos de aproximadamente 7 micrómetros, lo más preferentemente aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 80 %, más preferentemente al menos aproximadamente el 90 %, lo más preferentemente al menos aproximadamente un 95 %, de las partículas en la formulación de polvo seco tienen un diámetro aerodinámico de menos de aproximadamente 0,5 micrómetros. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 80 %, más preferentemente al menos aproximadamente el 90 %, lo más preferentemente al menos aproximadamente un 95 %, de las partículas en la formulación de polvo seco tienen un diámetro aerodinámico de menos de aproximadamente 0,1 micrómetros.

20 En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 80 %, más preferentemente al menos aproximadamente el 90 %, lo más preferentemente al menos aproximadamente un 95 %, de las partículas en la formulación de polvo seco tienen un diámetro aerodinámico de menos de aproximadamente 0,5 micrómetros y menos de aproximadamente 10 micrómetros, más preferentemente más de aproximadamente 0,5 micrómetros y menos de aproximadamente 7 micrómetros, lo más preferentemente más de aproximadamente 0,5 micrómetros y menos de aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 80 %, más preferentemente al menos aproximadamente el 90 %, lo más preferentemente al menos aproximadamente un 95 % de las partículas en la formulación de polvo seco tienen un diámetro aerodinámico de menos de aproximadamente 0,5 micrómetros y menos de aproximadamente 3 micrómetros. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 80 %, más preferentemente al menos aproximadamente el 90 %, lo más preferentemente al menos aproximadamente un 95 % de las partículas en la formulación de polvo seco tienen un diámetro aerodinámico de menos de aproximadamente 3 micrómetros y menos de aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 80 %, más preferentemente al menos aproximadamente el 90 %, lo más preferentemente al menos aproximadamente un 95 % de las partículas en la formulación de polvo seco tienen un diámetro aerodinámico de menos de aproximadamente 5 micrómetros y menos de aproximadamente 7 micrómetros. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 80 %, más preferentemente al menos aproximadamente el 90 %, lo más preferentemente al menos aproximadamente un 95 % de las partículas en la formulación de polvo seco tienen un diámetro aerodinámico de menos de aproximadamente 7 micrómetros y menos de aproximadamente 9,5 micrómetros.

40 En algunas realizaciones, las partículas tienen una densidad compactada de menos de aproximadamente $0,4 \text{ g/cm}^3$, más preferentemente menos de aproximadamente $0,25 \text{ g/cm}^3$, lo más preferentemente menos de aproximadamente $0,1 \text{ g/cm}^3$. Los rasgos que pueden contribuir a una baja densidad compactada incluyen una textura irregular de la superficie y una estructura porosa.

En algunos casos, las partículas son de forma esférica u ovoidea. Las partículas pueden tener una textura superficial lisa o rugosa. Las partículas también pueden estar revestidas con un polímero u otro material adecuado para controlar la liberación de uno o más principios activos en los pulmones.

45 Las formulaciones de polvo seco se pueden administrar como polvo seco usando procedimientos adecuados conocidos en la técnica. Como alternativa, las formulaciones de polvo seco se pueden suspender en formulaciones líquidas descritas a continuación, y administrarse a los pulmones usando procedimientos conocidos en la técnica para la administraciones de formulaciones líquidas.

2. Formulaciones líquidas

50 Las formulaciones líquidas contienen uno o más agentes de pérdida de peso disueltos o suspendidos en un transportador farmacéutico líquido.

55 Los transportadores líquidos adecuadas incluyen, aunque no de forma limitativa, agua destilada, agua desionizada, agua pura o ultrapura, suero salino, y otras soluciones acuosas fisiológicamente aceptables que contengan sales y/o tampones, tales como suero salino tamponado con fosfato (PBS), solución de Ringer, y cloruro de sodio isotónico, o cualquier otra solución acuosa aceptable para su administración a un animal o ser humano.

Preferentemente, las formulaciones líquidas son isotónicas con respecto a los fluidos fisiológicos y de aproximadamente el mismo pH, comprendido, por ejemplo, de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,4, más preferentemente de aproximadamente pH 6,0 a aproximadamente pH 7,0. El transportador farmacéutico líquido

puede incluir uno o más tampones fisiológicamente compatibles, tales como tampones fosfato. Un experto en la materia puede determinar fácilmente un contenido salino y un pH adecuados para una solución acuosa destinada a la administración pulmonar.

5 Las formulaciones líquidas pueden incluir uno o más agentes de suspensión, tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, o lecitina. Las formulaciones líquidas pueden incluir también uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo.

10 En algunos casos, la formulación líquida puede contener uno o más disolventes que son disolventes residuales orgánicos de clase 3 (es decir, no acuosos) de baja toxicidad, tales como etanol, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, éter etílico, y propanol. Estos disolventes se pueden seleccionar según su capacidad para aerosolizar rápidamente la formulación. Cualquiera de estos disolventes incluidos en la formulación líquida no debe reaccionar de forma perjudicial con el uno o más principios activos presentes en la formulación líquida. El disolvente debería ser lo suficientemente volátil para permitir la formación de un aerosol de la solución o suspensión. Disolventes o agentes aerosolizantes adicionales, tales como freón, alcohol, glicol, poliglicol, o ácido graso, también se pueden incluir en la formulación líquida según se desee para aumentar la volatilidad y/o alterar el comportamiento de aerosolización de la solución o suspensión.

15 Las formulaciones líquidas pueden incluir también cantidades poco importantes de polímeros, tensioactivos, o de otros excipientes bien conocidos en la materia. En este contexto, "cantidades poco importante" significa que no hay presencia de excipientes que pudieran afectar negativamente la captación del uno o más principios activos en los pulmones.

20 **3. Formulaciones en aerosol**

Las formulaciones de polvo seco y líquidas anteriormente descritas se pueden usar para conformar formulaciones en aerosol para administración pulmonar. Los aerosoles para la administración de agentes terapéuticos al tracto respiratorio son conocidos en la técnica. El término aerosol, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier preparación de una niebla fina de partículas sólidas o líquidas suspendidas en un gas. En algunos casos, el gas puede ser un propulsor; sin embargo, esto no es necesario. Los aerosoles se pueden producir usando numerosas técnicas convencionales, que incluyen la ultrasonificación o el tratamiento a lata presión.

30 Preferentemente, una formulación de polvo seco o líquida como se ha descrito anteriormente se formula en las formulaciones en aerosol usando uno o más propulsores. Los propulsores adecuados incluyen aire, hidrocarburos, tales como pentano, isopentano, butano, isobutano, propano y etano, dióxido de carbono, clorofluorocarbonos, fluorocarbonos, y combinaciones de los mismos. Los fluorocarbonos adecuados incluyen fluorocarbonos que contienen 1-6 átomos de hidrógeno, tales como CHF_2CHF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{F}_2\text{CH}_3$, y $\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$ así como éteres fluorados tales como $\text{CF}_3\text{-O-CF}_3$, $\text{CF}_2\text{H-O-CHF}_2$, y $\text{CF}_3\text{-CF}_2\text{-O-CF}_2\text{-CH}_3$. Los fluorocarbonos adecuados también incluyen perfluorocarbonos, tales como los perfluorocarbonos de 1-4 átomos de carbono que incluyen CF_3CF_3 , $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$, y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$.

35 Preferentemente, los propulsores incluyen, aunque no de forma limitativa, uno o más hidrofluoroalcanos (HFA). Los propulsores de HFA adecuados, incluyen pero no se limitan a, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA 227), 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134) 1,1,1,2, 25 3,3,3-heptafluoropropano (Propulsor 227), o cualquier mezcla de estos propulsores.

40 Preferentemente, el uno o más propulsores tienen suficiente presión de vapor para convertirlos en eficaces como propulsores. Preferentemente, el uno o más propulsores se seleccionan de forma que la densidad de la mezcla se corresponde con la densidad de las partículas en la formulación en aerosol para minimizar la sedimentación o la formación de nata de las partículas en la formulación en aerosol.

El propulsor está preferentemente presente en una cantidad suficiente para impulsar una pluralidad de las dosis seleccionadas de la formulación en aerosol desde un bote de aerosol.

45 **4. Dispositivos para administración pulmonar**

En algunos casos, se utiliza un dispositivo para administrar las formulaciones a los pulmones. Los dispositivos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, inhaladores de polvo seco, inhaladores presurizados de dosis medida, nebulizadores, y dispositivos de aerosol electrohidrodinámicos.

50 La inhalación se puede producir a través de la nariz y/o la boca del paciente. La administración se puede realizar mediante autoadministración de la formulación durante la inhalación, o mediante la administración de la formulación mediante un respirador a un paciente conectado a un respirador.

Inhaladores de polvo seco

Las formulaciones de polvo seco anteriormente descritas se pueden administrar a los pulmones de un paciente usando un inhalador de polvo seco (DPI). Los dispositivos DPI suelen incluir un mecanismo, tal como una expulsión

de gas, para crear una nube de polvo seco en el interior del recipiente, que a continuación puede inhalar el paciente.

5 En un inhalador de polvo seco, la dosis a administrar se almacena en la forma de un polvo seco no presurizado y, tras el accionamiento del inhalador, el sujeto inhala las partículas de polvo. En algunos casos, se puede usar un gas comprimido (es decir, el propulsor) para dispensar el polvo, análogamente a los inhaladores presurizados de dosis medida (pMDI). En algunos casos, el DPI puede estar accionado por la respiración, lo que significa que se reacciona a un aerosol en respuesta precisa a la inspiración. De forma típica, los inhaladores de polvo seco administran una dosis de menos de unas pocas decenas de miligramos por inhalación para evitar provocar la tos.

10 Los DPI funcionan según una variedad de medios mecánicos para administrar formulaciones a los pulmones. En algunos DPI, un bistrú u obturador se desliza a través de la formulación de polvo seco contenida en un depósito, dirigiendo la formulación a un paso de flujo mediante el cual el paciente puede inhalar el polvo en una sola respiración. En otros DPI, la formulación de polvo seco se envasa en una forma de dosificación preconformada, tal como un envase blíster, tábula, comprimido, o cápsula de gelatina, que se perfora, tritura, o desprecinta de otra forma para liberar la formulación de polvo seco al interior de un paso de flujo para la posterior inhalación. Otros DPI adicionales liberan la formulación de polvo seco dentro de una cámara o cápsula y utilizan agitadores mecánicos o eléctricos para mantener la formulación de polvo seco suspendida en el aire hasta que el paciente inhala.

15 Las formulaciones de polvo seco se pueden envasar de diferentes formas, tales como polvo suelto, torta, o forma comprimida para su inserción en el depósito de un DPI.

20 Los ejemplos de DPI adecuados para la administración de las formulaciones anteriormente descritas incluyen el inhalador Turbohaler® (Astrazeneca, Wilmington, Del.), el inhalador Clickhaler® (Innovata, Ruddington, Nottingham, Reino Unido), el inhalador Diskus® (Glaxo, Greenford, Middlesex, Reino Unido), el EasyHaler® (Orion, Espoo, FI), el inhalador Exubera® (Pfizer, Nueva York, N.Y.), el inhalador Qdose® (Microdose, Monmouth Junction, N.J.), y el inhalador Spiros® (Dura, San Diego, Calif.).

Inhaladores presurizados de dosis medida

25 Las formulaciones líquidas anteriormente descritas se pueden administrar a los pulmones de un paciente usando un inhalador presurizado de dosis medida (pMDI).

30 Los inhaladores presurizados de dosis medida (pMDIs) incluyen por lo general al menos dos componentes: un bote, en el que se mantiene la formulación líquida bajo presión junto con uno o más propulsores, y un receptáculo utilizado para sujetar y accionar el bote. El bote puede contener una única dosis, o múltiples dosis, de la formulación. El bote puede incluir una válvula, de forma típica una válvula dosificadora, desde la cual se puede descargar el contenido del bote. El fármaco aerosolizado se dispensa desde el pMDI aplicando una fuerza sobre el bote para empujarlo hacia el receptáculo, abriendo de esta forma la válvula y haciendo que las partículas de fármaco se transporten desde la válvula hasta la salida del receptáculo. Tras su descarga desde el bote, la formulación líquida se atomiza, formando un aerosol.

35 Los pMDIs utilizan de forma típica uno o más propulsores para presurizar el contenido del bote e impulsar la formulación líquida por la salida del receptáculo, formando un aerosol. Se puede utilizar cualquier propulsor adecuado, incluidos los anteriormente descritos. El propulsor puede adoptar una variedad de formas. Por ejemplo, el propulsor puede ser un gas comprimido o un gas licuado. Los clorofluorocarbonos (CFC) se utilizaban habitualmente en el pasado como propulsores líquidos, pero ahora están prohibidos. Se han sustituido por los actualmente ampliamente aceptados hidrofluoroalcanos (HFA) propulsores.

40 Los pMDI están comercialmente disponibles de numerosos proveedores, incluidos 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough y Vectura. En algunos casos, el paciente administra una formulación aerosolizada descargando manualmente la formulación aerosolizada desde el pMDI de forma coordinada con la inspiración. De esta forma, la formulación aerosolizada se arrastra junto con el flujo de aire entrante y se transporta a los pulmones.

45 En otros casos, un disparador accionado por la respiración, tal como el incluido en el inhalador Tempo® (MAP Pharmaceuticals, Mountain View, Calif.) es de utilidad, que descarga simultáneamente una dosis de la formulación tras detectar la inhalación. Estos dispositivos, que descargan la formulación en aerosol cuando el usuario empieza a inhalar, se conocen como inhaladores presurizados de dosis medida accionados por la respiración (baMDI).

Nebulizadores

50 Las formulaciones líquidas anteriormente descritas se pueden administrar también utilizando un nebulizador. Los nebulizadores son generadores de aerosoles líquido que transportan la formulación líquida descrita, normalmente composiciones de base acuosa, en forma de nieblas o nubes de gotículas pequeñas, preferentemente con diámetros aerodinámicos promedio en masa menores de 5 micrómetros, que se pueden inhalar en el tracto respiratorio inferior. Este procedimiento se denomina atomización. Las gotículas transportan el uno o más principios activos al interior de la nariz, vías respiratorias superiores o pulmones profundos cuando se inhala la nube de aerosol. Se puede usar cualquier tipo de nebulizador para administrar la formulación a un paciente, que incluyen, aunque no de forma

limitativa, nebulizadores neumáticos (de chorro) y nebulizadores electromecánicos.

Los nebulizadores neumáticos (de chorro) utilizan un suministro presurizado como fuerza impulsora para atomizar la formulación líquida. El gas comprimido se suministra mediante una boquilla o chorro para crear un campo de baja presión que arrastra una formulación líquida circundante y la rompe en una película fina o filamentos. La película o los filamentos son inestables, y se descomponen en gotículas pequeñas que se transportan mediante el flujo de gas comprimido a la inspiración respiratoria. Deflectores insertados en la pluma de gotículas se paran a modo de criba las gotículas más grandes y las devuelven al depósito del líquido a granel. Los ejemplos de nebulizadores neumáticos incluyen, aunque no de forma limitativa, PARI LC Plus®, PARI LC Sprint®, Devilbiss PulmoAide®, y Boehringer Ingelheim Respima®.

Los nebulizadores electromecánicos utilizan fuerza mecánica generada eléctricamente para atomizar formulaciones líquidas. La fuerza de impulsión electromecánica se puede aplicar, por ejemplo, haciendo vibrar la formulación líquida a frecuencias ultrasónicas, o forzando el líquido a granel a pasar por orificios pequeños en una película fina. Las fuerzas generan delgadas películas o corrientes filamentosas de líquido que se descomponen formando gotículas que forman una corriente de aerosol que se desplaza lentamente y se puede arrastrar mediante el flujo de la inspiración.

En algunos casos, el nebulizador electromecánico es un nebulizador ultrasónico, en el que la formulación líquida se acopla a un vibrador que oscila a frecuencias en el intervalo ultrasónico. El acoplamiento se consigue poniendo el líquido en contacto directo con el vibrador, tal como una placa o anillo en una copa de soporte, o introduciendo gotículas grandes en un proyector vibrador sólido (un cuerno). Las vibraciones generan películas estacionarias circulares que se descomponen formando gotículas en sus bordes para atomizar la formulación líquida. Los ejemplos de nebulizadores ultrasónicos incluyen DuroMist®, Drive Medical Beetle Neb®, Octive Tech Densylogic®, y John Bunn Nano-Sonic®.

En algunos casos, el nebulizador electromecánico es un nebulizador de niebla, en el que la formulación líquida se impulsa a través de una malla o membrana con pequeños orificios con diámetro comprendido entre 2 y 8 micrómetros, para generar filamentos finos que se descomponen formando gotículas pequeñas. En algunos diseños, la formulación líquida se fuerza a través de la malla aplicando presión con un impulsor de pistón solenoide (por ejemplo, el nebulizador AERx®) o intercalando el líquido entre una placa vibrada piezoeléctricamente y la malla, que da como resultado una acción de bombeo oscilatoria (por ejemplo, los nebulizadores EFlow®, AerovectRx®, o TouchSpray®). En otros casos, la malla vibra hacia delante y hacia atrás a través de una columna estacionaria de líquido para bombearla a través de los orificios. Los ejemplos de dichos nebulizadores incluyen los AeroNeb Go®, AeroNeb Pro®, PARI EFlow®, Omron 22UE®, y Aradigm AERx®.

Dispositivos de aerosol electrohidrodinámicos

Las formulaciones líquidas anteriores también se pueden administrar usando un dispositivo de aerosol electrodinámico. Los dispositivos de aerosol EHD utilizan energía eléctrica para aerosolizar soluciones o suspensiones de fármaco líquido. Los ejemplos de dispositivos de aerosol EHD son conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.765.539 de Noakes y col. y la patente de los Estados Unidos N.º 4.962.885 de Coffee, R.A.

Las propiedades electroquímicas de la formulación pueden ser parámetros importantes a optimizar cuando se administra la formulación líquida al pulmón desde un dispositivo de aerosol EHD, y el experto en la técnica realiza rutinariamente dicha optimización.

V. Procedimientos de tratamiento

Las formulaciones farmacéuticas que contienen uno o más de los agentes de pérdida de peso descritos en el presente documento se pueden administrar para inducir la pérdida de peso en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida, reducir la grasa corporal en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida, reducir la ingesta de alimento en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida, mejorar la homeostasia de la glucosa en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida, evitar el aumento de peso y/o prevenir un aumento en el índice de masa corporal en un paciente normal, paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida, o combinaciones de las mismas.

En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas se administran a un paciente que padece obesidad (por ejemplo, un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida), una enfermedad o trastorno relacionado con la obesidad, diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, lipodistrofia, esteatohepatitis no alcohólica, una enfermedad cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico, o un síndrome metabólico.

En casos donde las formulaciones farmacéuticas se administran para normalizar el azúcar en sangre, las formulaciones farmacéuticas se administran preferentemente en una cantidad eficaz para disminuir los niveles de glucosa en sangre a menos de aproximadamente 180 mg/dl. Las formulaciones pueden administrarse simultáneamente con otros tratamientos antidiabéticos, si es necesario, para mejorar la homeostasia de la glucosa.

Las formulaciones farmacéuticas también se pueden administrar a pacientes que padecen una enfermedad o trastorno que produce obesidad o predispone a un paciente a volverse obeso, tal como el síndrome de Bardet-Biedl o una mutación en el gen que codifica la proteína del receptor de melanocortina 3 (MC3R) (es decir, una mutación MC3R).

5 En ratones alimentados con una dieta rica en grasa (HFD), la administración de witaferina A disminuyó significativamente el peso corporal ($p < 0,001$) y la ingesta de alimentos ($p < 0,001$, un promedio de tres días en la primera semana de administración del fármaco). En el día 21 del experimento, witaferina A disminuyó la glucosa en sangre de ratones obesos. Se administró witaferina A a ratones magros de 10 semanas de edad en la dieta de pienso a 2 mg/kg durante tres semanas mediante inyección i.p. Witaferina A fracasó en inducir la pérdida de peso corporal o suprimir la ingesta de alimento en ratones magros, sugiriendo que el efecto anoréctico de witaferina A está limitado a animales obesos. Después de 3 semanas de tratamiento no se alteraron los niveles de glucosa en sangre.

10 Para explorar si el efecto de witaferina A es dependiente de leptina, se administró witaferina A al un modelo de obesidad en ratón deficiente en el receptor de la leptina (db/db). El peso corporal de los ratones db/db continuó aumentando de forma similar a la de los del grupo tratado con vehículo y los ratones no mostraron una disminución en la ingesta de alimento tras la administración de witaferina A. Al final del tratamiento de 3 semanas, los niveles de glucosa en sangre mostraron una tendencia a disminuir, pero no alcanzaron niveles estadísticamente significativos. El hecho de que witaferina A disminuyó el peso corporal y la ingesta de alimento en ratones obesos alimentados con una dieta HFD pero no en ratones *db/db* sugiere que el efecto anoréctico de witaferina A está mediado a través de la señalización de la leptina. Aunque los ratones obesos alimentados con una dieta HFD tienen niveles elevados de leptina, desarrollan resistencia a la leptina y no responden a la administración de leptina exógena. Por tanto, es posible que witaferina A ejerza los efectos antiobesidad a través del aumento de la sensibilidad a la leptina en los cerebros de los ratones obesos alimentados con una dieta HFD.

15 Se administró leptina a animales obesos alimentados con una dieta HFD tratados con witaferina A o vehículo. Witaferina A no cambia la ingesta de alimento de los ratones magros, ya la administración de leptina a los ratones magros tratados con vehículo suprimió la ingesta de alimento como se esperaba. La administración de witaferina tanto a ratones magros como a ratones alimentados con una dieta HFD potenció significativamente la acción anoréctica de la leptina; Ratones magros tratados con witaferina A mostraron aproximadamente una disminución por etapas del 50 % y una disminución por etapas del 75 % en ratones obesos alimentados con una dieta HFD en la ingesta de alimento tras la inyección de leptina en comparación con el grupo tratado con vehículo sin leptina. Además, Los ratones obesos alimentados con una dieta HFD fueron resistentes al efecto de reducción en la ingesta de alimento producida por la leptina salvo que recibieran Witaferina A. Witaferina A en solitario disminuyó la ingesta de alimento de los ratones obesos alimentados con una dieta HFD en ausencia de administración de leptina exógena, debido probablemente a niveles de leptina ya elevados de ratones obesos alimentados con una dieta HFD. La masa magra no cambia después de dos semanas de administración crónica de witaferina A. Sin embargo, el porcentaje de grasa disminuyó significativamente en animales alimentados con una dieta HFD tratados con witaferina A.

A. Dosificaciones

20 La dosificación precisa administrada a un paciente dependerá de muchos factores, entre los que se incluyen las características físicas del paciente (por ejemplo, peso), el grado de gravedad de la enfermedad o trastorno a tratar, y la presencia o ausencia de otras enfermedades o trastornos que supongan una complicación, y el médico a cargo del tratamiento puede determinarla con facilidad.

25 En ciertas realizaciones, el agente de pérdida de peso se administra a una dosificación equivalente a una dosis oral comprendida entre aproximadamente 0,005 mg y aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal y día, más preferentemente entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal y día, lo más preferentemente entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal y día. En realizaciones particulares, el agente de pérdida de peso se administra a una dosificación equivalente a una dosis oral comprendida entre aproximadamente 1,0 mg y 15,0 mg por kg de peso corporal y día, preferentemente de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 15,0 mg por kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosificación es de aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal.

30 En algunos casos, una formulación farmacéutica que contiene uno o más agentes de pérdida de peso se administra a un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida en una cantidad terapéuticamente eficaz para inducir la pérdida de peso. En ciertas realizaciones, una formulación farmacéutica que contiene uno o más de los agentes de pérdida de peso se administra a un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida en una cantidad terapéuticamente eficaz para disminuir la masa corporal en al menos un 10 %, más preferentemente en al menos un 15 %, lo más preferente en al menos un 20 %.

35 En algunos casos, una formulación farmacéutica que contiene uno o más de los agentes de pérdida de peso se administra a un paciente preobeso, obeso o con obesidad mórbida en una cantidad terapéuticamente eficaz para reducir la grasa corporal. En ciertas realizaciones, una formulación farmacéutica que contiene uno o más de los agentes de pérdida de peso se administra a un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida en una cantidad

terapéuticamente eficaz para disminuir la grasa corporal en al menos un 10 %, más preferentemente en al menos un 15 %, lo más preferente en al menos un 20 %.

5 En algunos casos, una formulación farmacéutica que contiene uno o más de los agentes de pérdida de peso se administra a un paciente preobeso, obeso o con obesidad mórbida en una cantidad terapéuticamente eficaz para reducir la ingesta de alimento, el apetito, o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, una formulación farmacéutica que contiene uno o más de los agentes de pérdida de peso se administra a un paciente preobeso, obeso o con obesidad mórbida en una cantidad terapéuticamente eficaz para reducir la ingesta de alimento promedio diaria (en términos de calorías) en al menos un 15 %, más preferentemente en al menos un 25 %, lo más preferente en al menos un 35 %.

10 En algunos casos, una formulación farmacéutica que contiene uno o más de los agentes de pérdida se administra a un paciente preobeso, obeso o con obesidad mórbida en una cantidad terapéuticamente eficaz para mejorar la homeostasia de la glucosa. En ciertas realizaciones, una formulación farmacéutica que contiene uno o más de los agentes de pérdida de peso se administra a un paciente preobeso, obeso o con obesidad mórbida en una cantidad terapéuticamente eficaz para reducir la glucosa en plasma sanguíneo promedio en ayunas en al menos un 10 %, más preferentemente en al menos un 15 %, lo más preferente en al menos un 20 %. En casos donde las formulaciones farmacéuticas se administran para normalizar el azúcar en sangre, las formulaciones farmacéuticas se administran preferentemente en una cantidad eficaz para disminuir los niveles nocturnos de glucosa en plasma en ayunas a menos de aproximadamente 180 mg/dl, 160 mg/dl, 140 mg/dl, 120 mg/dl, o 100 mg/dl.

B. Administración terapéutica

20 Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar, por ejemplo, en una sola dosificación, como dosificación continua, una o más veces al día, o con menos frecuencia, tal como una vez a la semana. Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar una vez al día o más de una vez al día, tal como dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o más. En ciertas realizaciones, las formulaciones se administran por vía oral, una vez al día o menos.

25 Las formulaciones farmacéuticas se administran en una cantidad eficaz y durante un periodo de tiempo eficaz para desencadenar el beneficio terapéutico deseado. En ciertas realizaciones, la formulación se administra se administra diariamente, quincenalmente, semanalmente, bimensualmente o mensualmente durante un periodo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, un año, o más tiempo.

30 Las formulaciones farmacéuticas también se pueden administrar profilácticamente, por ejemplo, a pacientes o sujetos que están en riesgos de una enfermedad o trastorno tales como la diabetes o la obesidad. Por lo tanto, los procedimientos también pueden implicar la identificación de un sujeto en riesgo de diabetes u obesidad antes de la administración de las formulaciones.

35 La cantidad exacta se las formulaciones necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad, el sexo, el peso y el estado general del sujeto, la extensión de la enfermedad en el sujeto, la vía de administración, si se incluyen otros fármacos en el régimen, y similares. Por lo tanto, no es posible especificar una dosificación exacta para cada formulación. Sin embargo, el experto en la técnica puede determinar la dosificación adecuada usando solamente experimentación rutinaria. Por ejemplo, las dosificaciones eficaces y los calendarios de administración de las composiciones se pueden determinar empíricamente, y la realización de dichas determinaciones es una capacidad de la técnica.

40 La dosificación puede variar, y se pueden administrar en una o más administraciones de la dosis diarias, durante uno o varios días. En la literatura se pueden encontrar directrices de las dosificaciones adecuadas para las clases dadas de productos farmacéuticos.

1. Coadministración con principios activos

45 En otras realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento se pueden coadministrar con uno o más agentes terapéuticos, profilácticos o diagnósticos adicionales. La coadministración, como se usa en el presente documento, incluye la administración dentro de la misma forma de dosificación, o en diferentes formas de dosificación. Para aquellas realizaciones donde los compuestos descritos en el presente documento y el uno o más agentes terapéuticos, profilácticos o diagnósticos adicionales se administren en formas de dosificación diferentes, las formas de dosificación se pueden administrar de forma simultánea (por ejemplo, al mismo tiempo o esencialmente al mismo tiempo) o de forma secuencial. "Esencialmente al mismo tiempo", como se usa en el presente documento, significa generalmente en un intervalo de diez minutos, preferentemente en un intervalo de cinco minutos, más preferentemente en un intervalo de dos minutos, lo más preferentemente en un intervalo de un minuto. Las formas de dosificación administradas secuencialmente se pueden administrar en un intervalo de varias horas entre sí, por ejemplo, en un intervalo de diez horas, nueve horas, ocho horas, siete horas, seis horas, cinco horas, cuatro horas, tres horas, dos horas, una hora, 30 minutos, 20 minutos, o 15 minutos.

En ciertas realizaciones, los agentes de pérdida de peso descritos en el presente documento se coadministran con una leptina o un análogo de leptina. En estos casos, la leptina o un análogo de leptina se puede coadministrar con los agentes de pérdida de peso durante una parte del periodo de tratamiento, o durante la totalidad del periodo de tratamiento. En realizaciones preferidas, los agentes de pérdida de peso se coadministran con r-metHuLeptin (A-100, METRELEPTIN®), disponible de Amylin Pharmaceuticals (San Diego, Calif.).

En ciertas realizaciones, los pacientes tienen diabetes. En estos casos, los agentes de pérdida de peso descritos en el presente documento se coadministran con una o más terapias para la diabetes.

Ejemplos

Ejemplo 1. Administración de witaferina A a ratones obesos

Para investigar si witaferina A puede actuar como un fármaco antiobesidad aumentando la sensibilidad de la leptina y reduciendo el apetito, se colocaron ratones C57Bl/6J con una dieta rica en grasa (HFD; Research Diets, D12451, 45 % de kcal de grasa) alimentándolos durante 16 semanas. tras el establecimiento de la obesidad y de la resistencia a la leptina, se administró a los ratones witaferina A (a 2 mg/kg, en 25 μ l de DMSO, una vez por día) y vehículo (DMSO, 25 μ l) con inyección intraperitoneal (i.p.). Los animales tuvieron acceso libre al alimento y al agua salvo que se indicara otra cosa. En todos los experimentos, tres días antes de la administración del fármaco, los animales pasaron por un periodo de aclimatación donde se les administró DMSO (25 μ l) para reducir el efecto del estrés creado por la inyección i.p.

Tras tres días de aclimatación, se administró a los ratones witaferina A diariamente mediante inyecciones i.p. a 2 mg/kg durante tres semanas en 25 μ l de DMSO como vehículo, mientras que el grupo del control recibió el mismo volumen de DMSO. Tal como se muestra en la Figura 1A, la administración i.p. de witaferina A disminuyó significativamente el peso corporal (Figura 1A, $p < 0,001$; Figura 1B, $p < 0,001$) y la ingesta de alimento (Figura 1C, $p < 0,001$, un promedio de tres días en la primera semana de administración del fármaco) de ratones obesos alimentados con una dieta HFD. En el día 21 del experimento, se midió la glucosa en sangre de los ratones durante el ayuno de 6 horas. La Figura 1D muestra que witaferina A disminuye la glucosa en sangre de ratones obesos.

Se administró witaferina A a ratones magros de 10 semanas de edad en la dieta de pienso a 2 mg/kg durante tres semanas mediante inyecciones i.p. Como se muestra en la Figura 2A y la Figura 2B, Witaferina A fracasó en inducir la pérdida de peso corporal o suprimir la ingesta de alimento en ratones magros, sugiriendo que el efecto anoréctico de witaferina A está limitado a animales obesos. Como se observa en la Figura 2C, tras 3 semanas de tratamiento no se alteraron los niveles de glucosa en sangre. Según estos resultados, se concluyó que 2 mg/kg de witaferina A es una dosis eficaz para inducir la pérdida de peso corporal en ratones DIO, pero no en ratones magros.

Para explorar si el efecto de witaferina A es dependiente de leptina, witaferina A (2 mg/kg, una vez al día, en 25 μ l de DMSO) se administró en un modelo de obesidad de ratones (db/db) deficientes en el receptor de la leptina. El peso corporal de los ratones db/db continuó aumentando de forma similar a la de los del grupo tratado con vehículo (Figura 3A) y los ratones no muestran una disminución en la ingesta de alimento tras la administración de witaferina A (Figura 3B). Al final del tratamiento de 3 semanas, los niveles de glucosa en sangre mostraron una tendencia a disminuir, pero no alcanzaron niveles estadísticamente significativos (Figura 3C).

El hecho de que witaferina A disminuyó el peso corporal y la ingesta de alimento en ratones obesos alimentados con una dieta HFD pero no en ratones *db/db* sugiere que el efecto anoréctico de witaferina A está mediado a través de la señalización de la leptina. Aunque los ratones obesos alimentados con una dieta HFD tienen niveles elevados de leptina, desarrollan resistencia a la leptina y no responden a la administración de leptina exógena. Por tanto, es posible que witaferina A ejerza los efectos antiobesidad a través del aumento de la sensibilidad a la leptina en los cerebros de los ratones obesos alimentados con una dieta HFD. Para ensayar esta hipótesis, se administró leptina a animales obesos alimentados con una dieta HFD tratados con witaferina A o vehículo. Para evitar cualquier efecto posible sensibilizante de la leptina de pérdida de peso o ingesta de alimento disminuida creado por la administración de witaferina A, se realizaron inyecciones de leptina tras el tratamiento agudo con witaferina A. Ratones magros y obesos alimentados con una dieta HFD se dividieron en cuatro grupos: 1) DMSO+solución salina, 2) DMSO+leptina, 3) Witaferin A+solución salina, y 4) Witaferina A+leptina (n=6 por grupo). se inyectaron los (por vía i.p.) con 1,5 mg/kg de witaferina A o vehículo (DMSO) una antes del ciclo de oscuridad (día cero). 24 horas después, se administró la inyección segunda y final de DMSO o witaferina A. 30 minutos antes del ciclo de oscuridad, los ratones recibieron una única inyección i.p. de leptina (1 mg/kg para los ratones alimentados con una dieta HFD, disuelto en solución salina; 5 mg/kg para los ratones magros), o solución salina. Se registraron las ingestas de alimento durante la noche (HFD, Figura 4A; Pienso Figura 4B). Witaferina A no cambia la ingesta de alimento de los ratones magros, ya la administración de leptina a los ratones magros tratados con vehículo suprimió la ingesta de alimento como se esperaba. La administración de witaferina tanto a ratones magros como a ratones alimentados con una dieta HFD potenció significativamente la acción anoréctica de la leptina; Ratones magros tratados con witaferina A mostraron aproximadamente una disminución por etapas del 50 % y una disminución por etapas del 75 % en ratones obesos alimentados con una dieta HFD en la ingesta de alimento tras la inyección de leptina en comparación con el grupo tratado con vehículo sin leptina. Además, los ratones obesos alimentados con una dieta HFD fueron resistentes a la ingesta de alimento reduciendo el efecto de la leptina salvo que recibieran witaferina A (Figura 4A). Cabe destacar

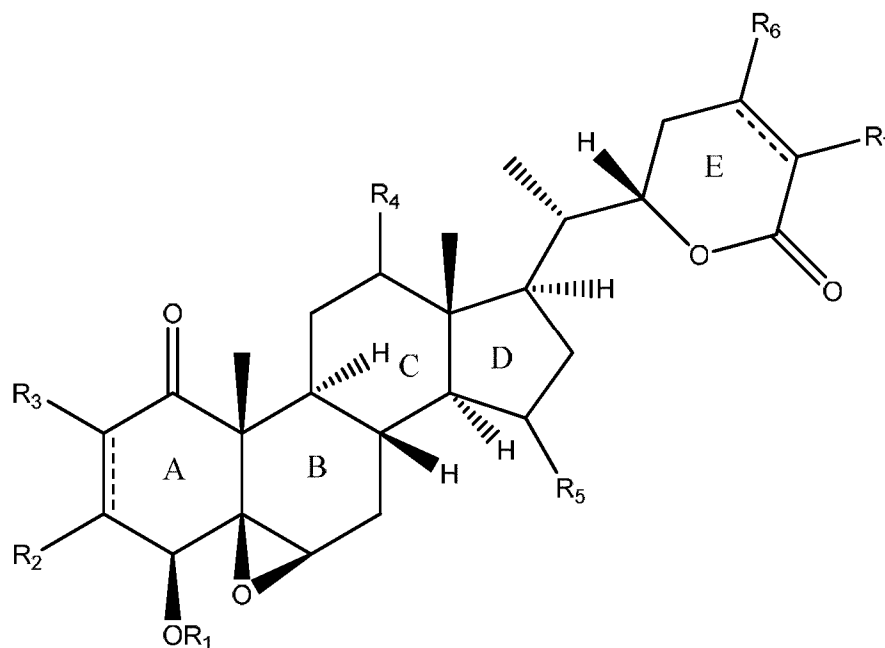
que, witaferina A sola, tal como se esperaba, disminuyó la ingesta de alimento de los ratones obesos alimentados con una dieta HFD en ausencia de administración de leptina exógena, debido probablemente a niveles de leptina ya elevados de ratones obesos alimentados con una dieta HFD.

5 Para analizar el cambio en la composición corporal durante el tratamiento con witaferina A (i.p. 2 mg/kg), se midieron la masa magra y la masa grasa de ratones con Absorciometría de rayos X de emisión doble (DEXA). La masa magra no cambia después de dos semanas de administración crónica de witaferina A (Figura 5A). Sin embargo, el porcentaje de grasa disminuyó significativamente en animales alimentados con una dieta HFD tratados con witaferina A (Figura 5B).

10 Como se ha mencionado anteriormente, la administración i.p. de witaferina A da como resultado una disminución sólida en los niveles de glucosa en sangre de ratones obesos alimentados con una dieta de HFD. A fin de analizar el efecto de witaferina A sobre la homeostasia de la glucosa, los inventores llevaron a cabo la prueba de tolerancia a la glucosa (GTT) y la prueba de la tolerancia a la insulina (ITT) tras el tratamiento crónico i.p. de witaferina A (2 mg/kg). Para GTT, los ratones se hicieron ayunar durante la noche tras una semana de tratamiento con witaferina A y recibieron una inyección i.p. de D-glucosa (1 g/kg) por la mañana. Para ITT, después de 16 días de tratamiento con witaferina A, se hicieron ayunar los ratones durante 6 horas (desde las 8 a.m. a las 2 p.m.) y se inyectó intraperitonealmente insulina humana recombinante (1 UI/kg de Eli Lilly). En ambos procedimientos, se midió la glucosa en sangre de la vena de la cola a 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos tras la inyección. Tal como se muestra en la Figura 6A, tras una semana de tratamiento con witaferina A la homeostasia de la glucosa mejoró significativamente en ratones tratados con witaferina A cuando se los comparó con ratones tratados con vehículo, como resulta evidente de la diferencia en el área bajo la curva (ABC) de GTT (Figura 6B, $p < 0,05$). El día 16, se llevó a cabo la ITT y los ratones obesos alimentados con la dieta HFD mostraron también una sensibilidad a la insulina mejorada (Fig 6C-D, $p < 0,01$).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica para su uso en inducir la pérdida de peso en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida; reducir la grasa corporal en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida; reducir la ingesta de alimento en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida; mejorar la homeostasia de la glucosa en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida; o combinaciones de los mismos; que comprende un compuesto definido por la Fórmula I o un enantiómero o un diastereoisómero de la misma; o una mezcla de enantiómeros, una mezcla de diastereoisómeros o una mezcla racémica de los mismos:



- en la que R₁ -R₇ son independientemente hidrógeno, ácido carboxílico (-COOH), formilo, acilo, amida primaria (por ejemplo, -CONH₂), amida secundaria (por ejemplos, -CONHR₈), amida terciaria (por ejemplo, -CONR₈R₈), carbamato secundario (por ejemplo, -OCONHR₈; -NHCOOR₈), carbamato terciario (por ejemplo, -OCONR₈R₈; -NR₈COOR₇), urea (por ejemplo, -NHCONHR₈; -NR₈CONHR₈; -NHCONR₈R₈, -NR₈CONR₈R₈), carbinol (por ejemplo, -CH₂OH; -CHR₈OH, -CR₈R₈OH), éter (por ejemplo, -OR₈), éster (por ejemplo, -COOR₈), alcohol (-OH), tiol (-SH), amina primaria (-NH₂), amina secundaria (por ejemplo, -NHR₈), amina terciaria (por ejemplo, -NR₈R₈), tioéter (por ejemplo, -SR₈), grupo sulfinilo (por ejemplo, -SOR₈), grupo sulfonilo (por ejemplo, -SOOR₈), grupo sulfinilo, halógeno, nitrilo, o CF₃; o un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilarilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes individualmente seleccionados entre alquilo, ciclopropilo, ciclobutil éter, amina, halógeno, hidroxilo, éter, nitrilo, CF₃, éster, amida, urea, carbamato, tioéter, ácido carboxílico, y arilo;
- R₈, cuando está presente, es individualmente cada vez que está presente un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilarilo, alquenilo, alquinilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con entre uno y cinco sustituyentes individualmente seleccionados entre alquilo, ciclopropilo, ciclobutil éter, amina, halógeno, hidroxilo, éter, nitrilo, CF₃, éster, amida, urea, carbamato, tioéter, ácido carboxílico, y arilo;
- en el que la línea discontinua representa un enlace simple o doble; o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una formulación de la reivindicación 1, en la que el compuesto es witaferina A.
3. Una formulación de la reivindicación 1, en la que el compuesto es un producto de adición de Michael del compuesto de fórmula I.
4. Una formulación de la reivindicación 3, en la que la funcionalización de la adición de Michael está en el anillo A o en el anillo E.
5. Una formulación de la reivindicación 1, que comprende además leptina, un análogo de leptina, o combinaciones de las mismas.
6. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en inducir la pérdida de peso en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida.

7. La formulación para su uso según la reivindicación 6, en la que la formulación farmacéutica se administra en una cantidad eficaz para disminuir la masa corporal en al menos un 10 %, más preferentemente en al menos un 15 %, lo más preferente en al menos un 20 %.
- 5 8. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en reducir la grasa corporal en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida.
9. La formulación para su uso según la reivindicación 8, en la que la formulación farmacéutica se administra en una cantidad eficaz para disminuir la grasa corporal en al menos un 10 %, más preferentemente en al menos un 15 %, lo más preferente en al menos un 20 %.
- 10 10. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en reducir la ingesta de alimento en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida en un paciente.
11. La formulación para su uso según la reivindicación 10, en la que la formulación farmacéutica se administra en una cantidad eficaz para reducir la ingesta de alimento diaria promedio (en términos de calorías) en al menos un 15 %, más preferentemente en al menos un 25 %, lo más preferente en al menos un 35 %.
- 15 12. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en mejorar la homeostasia de la glucosa en un paciente preobeso, obeso, o con obesidad mórbida.
13. La formulación para su uso según la reivindicación 12, en la que la formulación farmacéutica se administra en una cantidad eficaz para reducir el promedio de glucosa en plasma sanguíneo en ayunas en al menos un 10 %, más preferentemente en al menos un 15 %, lo más preferente en al menos un 20 %.
- 20 14. La formulación para su uso según la reivindicación 12, en la que la formulación farmacéutica se administra en una cantidad eficaz para disminuir los niveles de glucosa en sangre a menos de aproximadamente 180 mg/dl.
15. La formulación para su uso según la reivindicación 12, en la que la formulación comprende además uno o más agentes antidiabéticos para mejorar la homeostasia de la glucosa.
16. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en prevenir un aumento en el índice de masa corporal de un paciente normal, preobeso, obeso, o con obesidad mórbida.
- 25 17. Una formulación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-16, para la administración simultánea con leptina, un análogo de leptina, o combinaciones de las mismas.

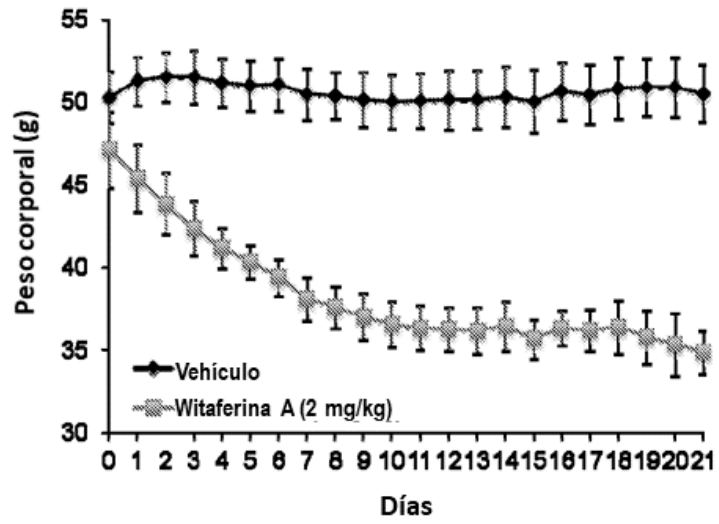


FIG. 1A

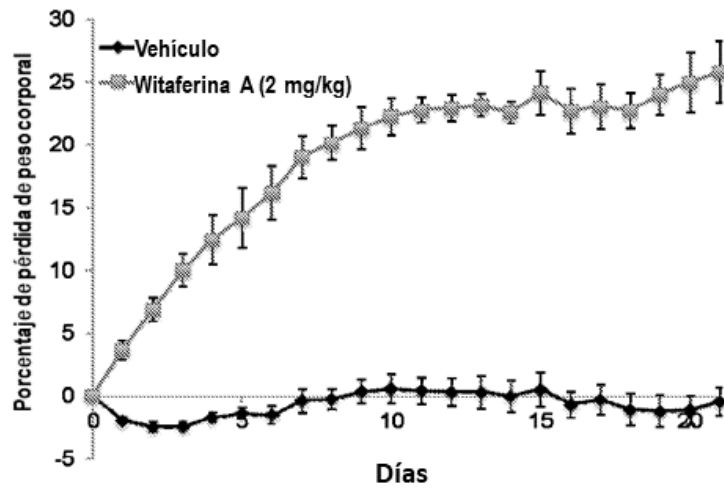


FIG. 1B

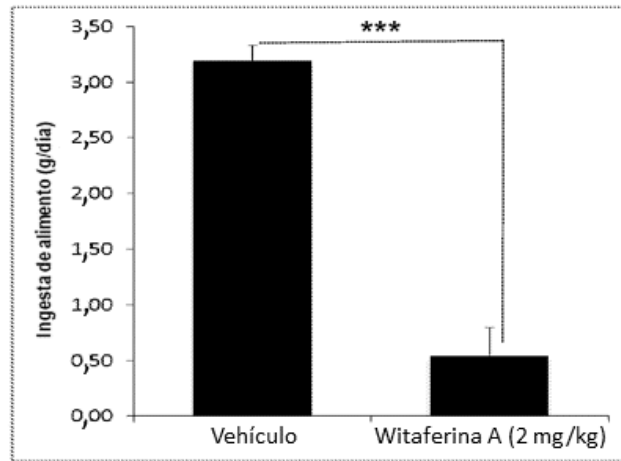


FIG. 1C

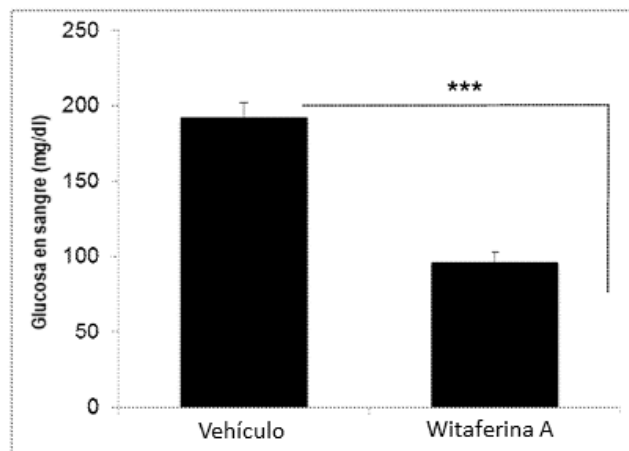


FIG. 1D

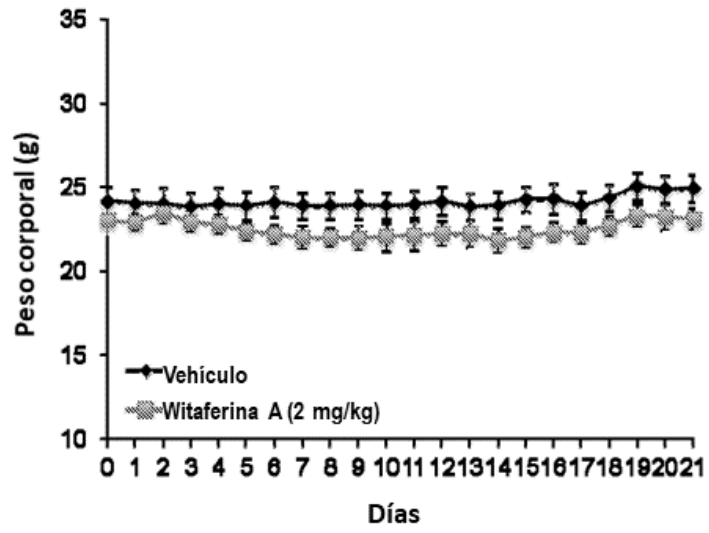


FIG. 2A

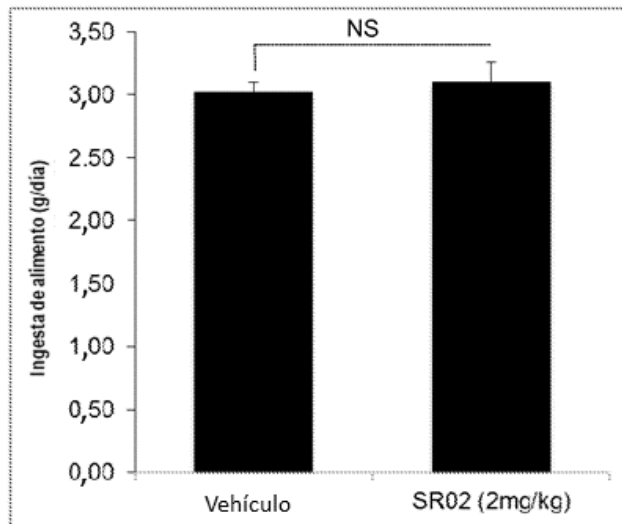


FIG. 2B

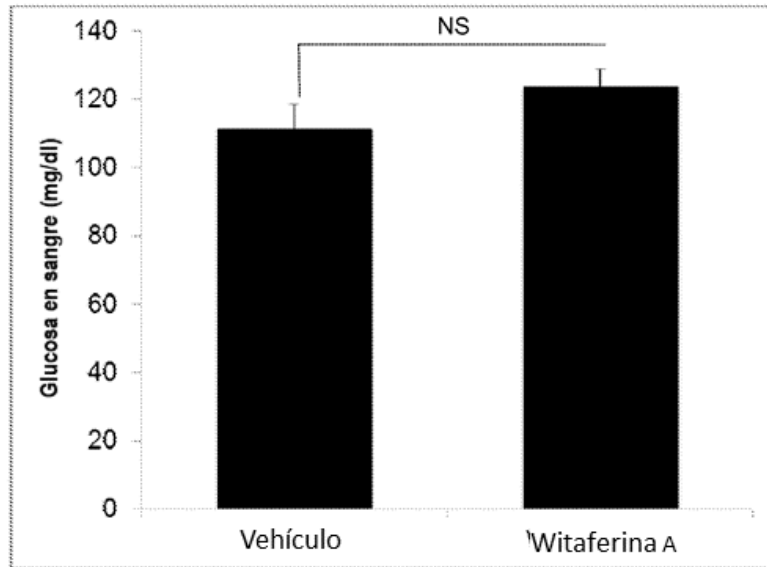


FIG. 2C

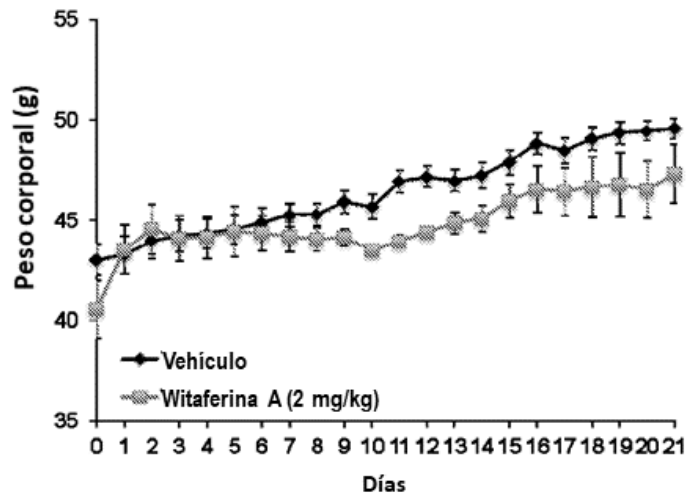


FIG. 3A

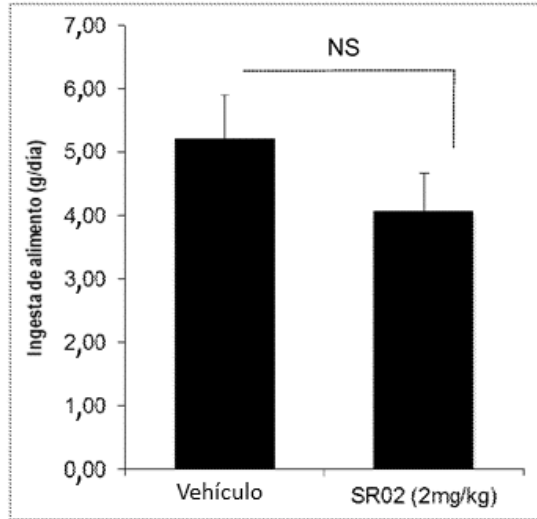


FIG. 3B

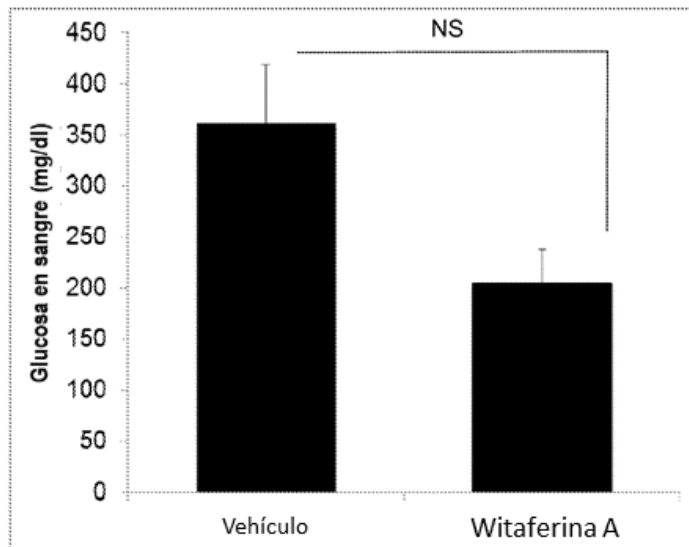


FIG. 3C

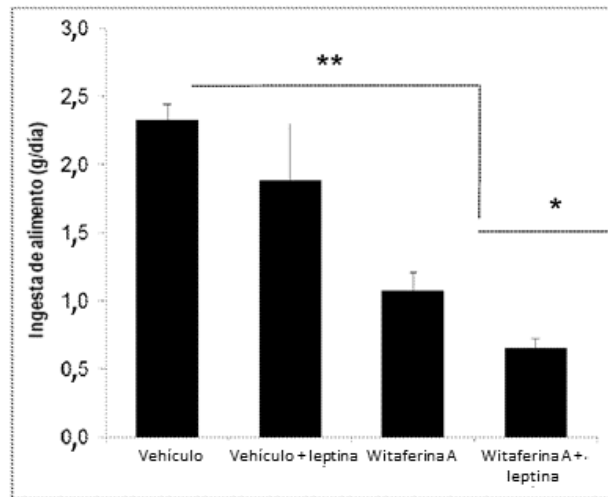


FIG. 4A

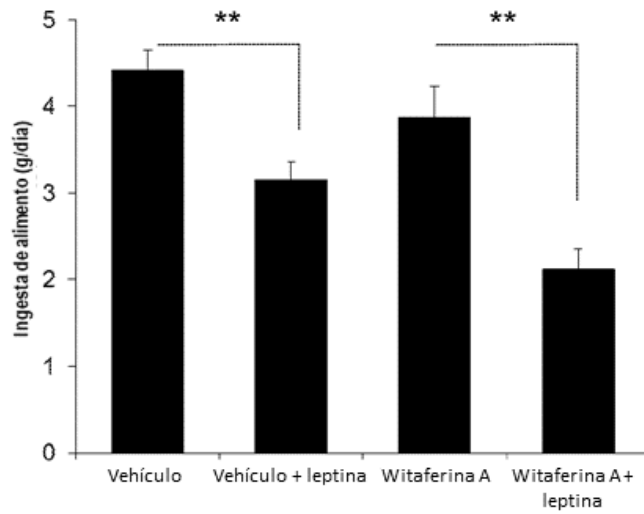


FIG. 4B

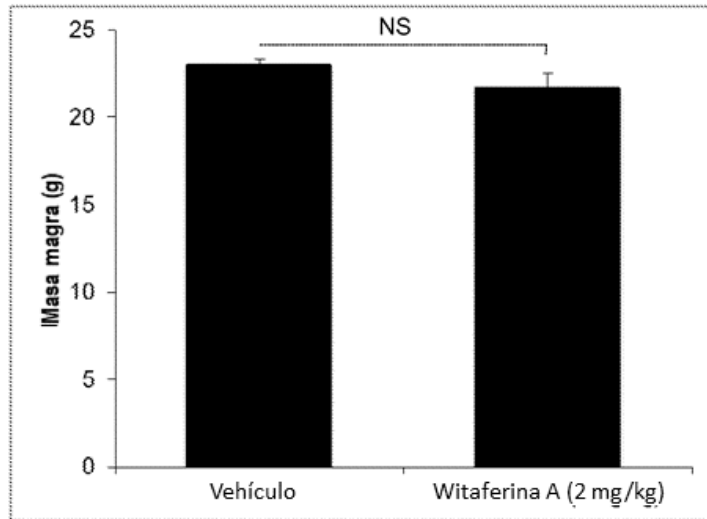


FIG. 5A

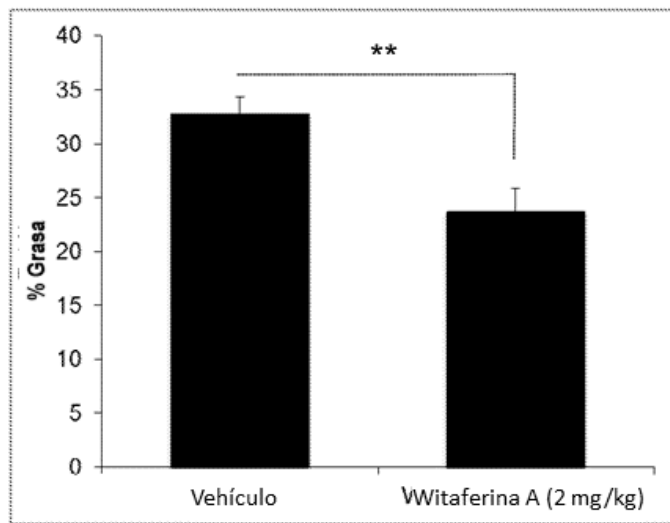


FIG. 5B

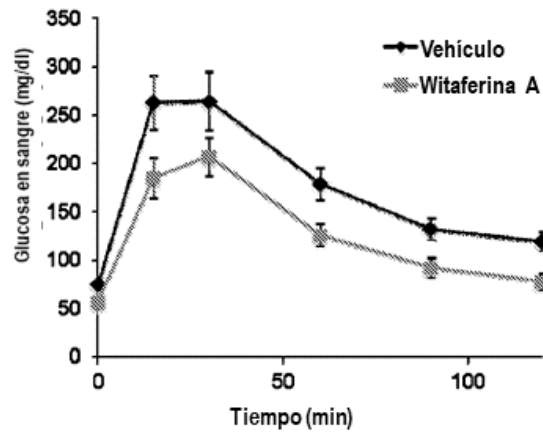


FIG. 6A

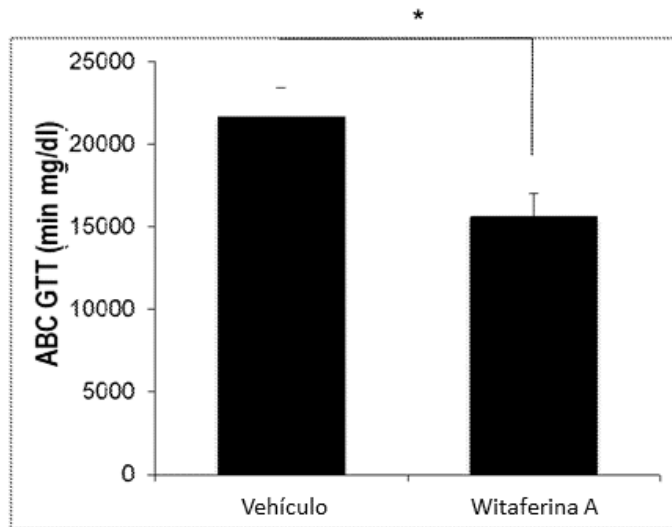


FIG. 6B

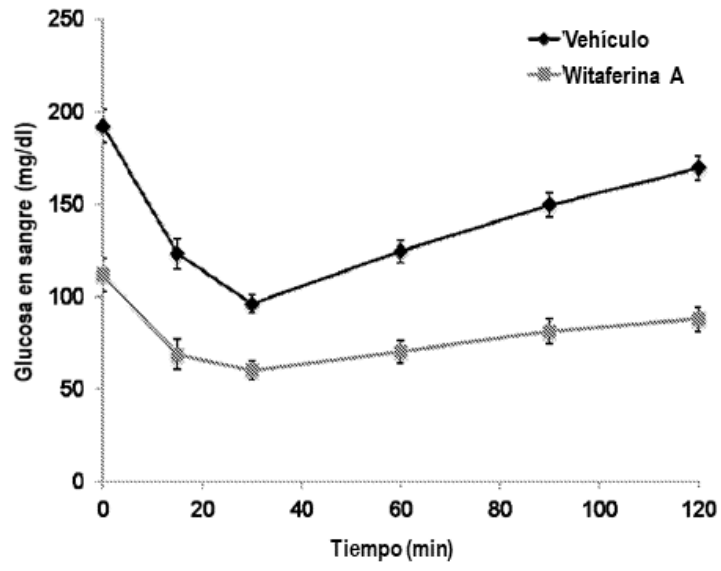


FIG. 6C

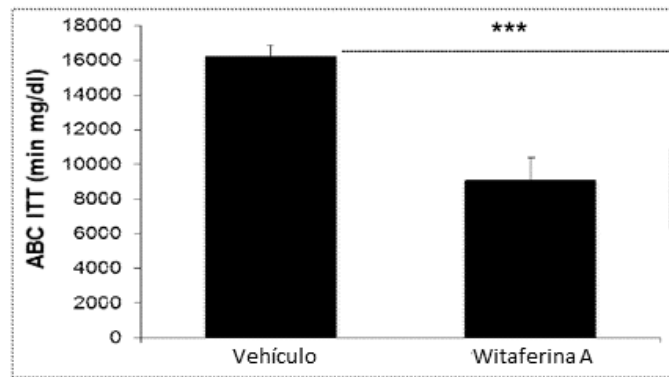


FIG. 6D