

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 812**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/135</b>	(2006.01)	<b>A61K 38/28</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/138</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/445</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/423</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/519</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4525</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5415</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/485</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5513</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/55</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/554</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/551</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/35</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/7048</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/137</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/357</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2006 E 16179626 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3132792**

54 Título: **Composición y métodos de aumento de la sensibilidad a la insulina**

30 Prioridad:

**22.11.2005 US 738893 P**  
**12.01.2006 US 759117 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.05.2020**

73 Titular/es:

**NALPROPION PHARMACEUTICALS, INC.**  
**(100.0%)**  
**10 North Park Place, Suite 201**  
**Morristown, NJ 07960, US**

72 Inventor/es:

**COWLEY, MICHAEL A.;**  
**MCKINNEY, ANTHONY A. y**  
**TOLLEFSON, GARY**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 761 812 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

Composición y métodos de aumento de la sensibilidad a la insulina

5 Información relacionada con la solicitud

**[0001]** Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Números de Serie 60 /738,893, presentada el 22 de noviembre de 2005, y 601759,117, presentada el 12 de enero de 2006.

10 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

15 **[0002]** La presente invención pertenece al campo de las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos relacionados con la insulina en individuos, tal como se define en la reivindicación 1.

Descripción de la técnica relacionada

20 **[0003]** La diabetes es una enfermedad crónica que no tiene cura. Actualmente, aproximadamente 18,2 millones de personas o 6,3% de la población en los Estados Unidos tienen diabetes. Si bien se diagnosticaron aproximadamente 13 millones, se estima que 5,2 millones de personas no son conscientes de que tienen la enfermedad. Como la sexta causa principal de muerte por enfermedad en 2000, la diabetes le está costando al sistema de atención médica de los EE.UU. un coste estimado de 132 mil millones \$ anuales. Ver National Diabetes Information Clearinghouse, NIH Publicación N° 04-3892, noviembre de 2003. Más grave que los costos económicos asociados con la diabetes es la  
25 disminución de la calidad de vida, las complicaciones/consecuencias graves para la salud y las muertes asociadas con la diabetes.

30 **[0004]** La diabetes es un grupo de enfermedades caracterizadas por altos niveles de glucosa en sangre, que resultan de defectos en la producción de insulina, acción de la insulina, o ambas. Debido a que la diabetes puede permanecer sin diagnosticar durante años, muchas personas se dan cuenta de que tienen diabetes solo después del desarrollo de una de sus complicaciones potencialmente mortales. Está bien aceptado que los factores genéticos y ambientales, como la obesidad y la falta de ejercicio, son factores importantes en la aparición de la diabetes.

35 **[0005]** Un grupo de diabetes, tipo 1 (o diabetes mellitus dependiente de insulina o diabetes de inicio juvenil), se desarrolla cuando el sistema inmunológico del cuerpo destruye las células pancreáticas que hacen que la hormona insulina, que regula niveles de glucosa en la sangre. La diabetes tipo 1 generalmente ocurre en niños y adultos jóvenes, aunque el inicio de la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad. La diabetes tipo 1 representa aproximadamente del 5 al 10 por ciento de todos los casos diagnosticados de diabetes. Los factores de riesgo para la diabetes tipo 1 incluyen factores autoinmunes, genéticos y ambientales. Las personas diagnosticadas con diabetes tipo 1 requieren la  
40 administración diaria de insulina a través de inyecciones o bombas.

45 **[0006]** Otro grupo de diabetes, tipo 2 (o tipo II) diabetes (diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) o diabetes del adulto), es un trastorno metabólico que implica disregulación del metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina, lo que puede resultar en complicaciones a largo plazo que involucran los ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos. La diabetes tipo 2 es el resultado de la incapacidad del cuerpo para producir suficiente insulina (secreción anormal de insulina) o su incapacidad para usarla de manera efectiva (resistencia a la acción de la insulina en órganos y tejidos diana). Esta enfermedad generalmente comienza como resistencia a la insulina, un trastorno en el cual las células no usan la insulina adecuadamente y, a medida que aumenta la necesidad de insulina, el páncreas pierde  
50 gradualmente su capacidad de producir insulina. Los pacientes que padecen diabetes tipo 2 tienen una deficiencia relativa de insulina. Es decir, en estos pacientes, los niveles de insulina en plasma son normales a altos en términos absolutos, aunque son más bajos de lo previsto para el nivel de glucosa en plasma presente. La diabetes tipo 2 es la forma más común de la enfermedad que representa el 90-95% de la diabetes. La diabetes tipo 2 está cerca de proporciones epidémicas, debido a un mayor número de estadounidenses mayores y una mayor prevalencia de  
55 obesidad y un estilo de vida sedentario.

60 **[0007]** La diabetes mellitus tipo II se caracteriza por los siguientes signos o síntomas clínicos: concentración de glucosa en plasma elevada o hiperglucemia persistentemente; poliuria; polidipsia y/o polifagia; complicaciones microvasculares crónicas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y complicaciones macrovasculares como hiperlipidemia e hipertensión. Estas complicaciones micro y macrovasculares pueden conducir a ceguera, enfermedad renal en etapa terminal, amputación de extremidades e infarto de miocardio.

65 **[0008]** La diabetes gestacional se refiere a una forma de intolerancia a la glucosa que se diagnostica en mujeres embarazadas. Durante el embarazo, la diabetes gestacional requiere tratamiento para normalizar los niveles de glucosa en sangre materna para evitar complicaciones en el bebé. Un porcentaje (5-10 por ciento) de las mujeres con diabetes gestacional tienen diabetes tipo 2 después del embarazo. Las mujeres que han tenido diabetes gestacional también tienen una probabilidad del 20-50 por ciento de desarrollar diabetes en los próximos 5-10 años.

**[0009]** Muchas composiciones farmacéuticas y métodos se han propuesto para tratar y/o curar la diabetes. Por ejemplo, un enfoque para reducir la hiperglucemia en la diabetes implica aumentar la actividad de la glucoquinasa hepática (GK) (Van Schaftingen, E. et al.), Adv. Enzima Regul. 32: 133-148, 1992). Los estudios con ratones diabéticos transgénicos han demostrado que un mayor número de copias de GK produce un mayor metabolismo de la glucosa hepática y una disminución de los niveles de glucosa en plasma (Ferre, T. et al., Proc. Natl Acad Sci EE.UU., 93: 7,225 a 7,230, 1996; FASEB J., 10: 1213-1218, 1996; Niswender, KD et al, J. Biol. Chem, 272: 22570 - 22575, 1997), lo que demuestra que aumentar la GK del hígado puede ser eficaz para reducir la hiperglucemia en la diabetes.

**[0010]** La patente EE.UU. N° 5,714,519 (en adelante la patente '519) da a conocer métodos para controlar ya sea la hiperinsulinemia o resistencia a la insulina mediante la administración de pantetina (véase las reivindicaciones 1-18; col. 5, líneas 6-15) o cisteamina (véase reivindicaciones 19-27; col. 5, líneas 16-22) a intervalos predeterminados durante el día. Desafortunadamente, algunas de las dosis de pantetina o cisteamina (por ejemplo, 500 mg de cisteamina) descrita en la patente '519 son tóxicos para los humanos. De hecho, tales cantidades de dosis de cisteamina o pantetina también pueden causar síntomas gastrointestinales indeseables, como aumento de la producción de ácido o incluso úlceras (Srivastava, PK & L. Field, J. Med. Chem., 18 (8): 798-802, 1975). La patente de los Estados Unidos N° 6,686,337 describe métodos para tratar la diabetes tipo II usando una combinación de un sulfamato específico y un agente antidiabético.

**[0011]** El documento EP0541192 A1 describe el uso de antagonistas opioides, incluida la naltrexona, para tratar la resistencia a la insulina y la hiperglucemia, y el documento EP 029402 A2 describe el uso del agente psicoterapéutico fluoxetine para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes, y más particularmente diabetes de tipo II. Najim RA y col., Pharmacol. Biochem. Behav 46 (4): 995-997, 1993 se refiere al papel de las endorfinas en la hiperglucemia inducida por benzodiazepinas en ratones. Fontela T. y col., Acta Endocrinol. 111 (3): 342-348, 1986 se refiere al efecto de bloqueo de la naloxona, la dihidroergotamina y la adrenalectomía en la hiperglucemia inducida por litio y la intolerancia a la glucosa en la rata. Paile-Hyvarinen M. y col., BMC Fam. Pract. 4 (1): 7, 2003 se refiere a la calidad de vida y el estado metabólico en mujeres con depresión leve con diabetes tipo 2 tratadas con paroxetina.

#### Resumen de la invención

**[0012]** Una forma de realización proporciona el tratamiento de una condición de la sangre-glucosa, que comprende identificar un sujeto que tiene una condición de glucosa en sangre en necesidad de tratamiento y administración al sujeto de una cantidad de una composición que es eficaz para modular una sangre-glucosa, en donde la composición comprende una combinación de un agente psicoterapéutico y un antagonista opioide.

**[0013]** Los sujetos sufren de al menos una condición seleccionada de diabetes, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de la glucosa y la hiperglucemia. En algunas realizaciones, la condición es resistencia a la insulina. En algunas realizaciones, la condición es diabetes tipo 2.

**[0014]** El agente psicoterapéutico es bupropión, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0015]** Los ejemplos de antagonistas opioides adecuados incluyen: alvimopan, buprenorfina, lofexidina, nalmefero, nalorfina, naloxona, naltrexona, norbinaltorfimina, metilnaltrexona, pentacozina, y propiram, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo. En algunas realizaciones preferidas, el antagonista opioide se selecciona de: nalmefero, nalorfina, naloxona, naltrexona y metilnaltrexona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0016]** La composición que es eficaz para modular un nivel de glucosa en la sangre comprende una combinación de un agente psicoterapéutico y un antagonista opioide. El agente psicoterapéutico es bupropión, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el antagonista opioide puede seleccionarse de nalmefero, nalorfina, naloxona, naltrexona y metilnaltrexona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el agente psicoterapéutico puede administrarse al sujeto por separado del antagonista opioide.

**[0017]** En algunas realizaciones, la composición que es eficaz para modular un nivel de glucosa en la sangre comprende una combinación de un antagonista opioide, un anticonvulsivo y un agente psicoterapéutico. El antagonista opioide se puede seleccionar de: alvimopan, buprenorfina, lofexidina, nalmefero, nalorfina, naloxona, naltrexona, norbinaltorfimina, metilnaltrexona, pentacozina y propiram, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; el anticonvulsivo se puede seleccionar entre topiramato, valproato, ácido valproico y zonisamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y el agente psicoterapéutico es bupropión, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, al menos uno de los antagonistas opioides, el anticonvulsivo y el agente psicoterapéutico se pueden administrar al sujeto por separado de al menos uno de los otros.

**[0018]** Cualquier composición dada a conocer puede adicionalmente comprender insulina. Cualquier composición descrita puede comprender una formulación de liberación controlada, que puede ser, en algunas realizaciones, una formulación de liberación sostenida.

**[0019]** En algunas realizaciones, los tratamientos descritos comprenden la obtención de una medición de la sangre

del sujeto nivel de glucosa. Se puede ajustar una dosis de la composición después de obtener la medición del nivel de glucosa en sangre del sujeto. Los tratamientos divulgados pueden comprender proporcionar instrucciones dietéticas al sujeto.

5 **[0020]** En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un envase que comprende una glucosa en la sangre la modulación de composición en forma de dosificación unitaria e instrucciones escritas asesorando al lector para controlar el nivel de glucosa en sangre de un destinatario receptor humano de la composición, en donde la composición moduladora de glucosa en sangre comprende una combinación del agente psicoterapéutico y un antagonista opioide. En algunas realizaciones, estos compuestos incluyen además anticonvulsivos.

10

**[0021]** Estas y otras realizaciones se describen en mayor detalle a continuación.

Descripción detallada de la realización preferida

15 **[0022]** Se ha dado cuenta de que las neuronas de melanocortina influyen en la sensibilidad a la insulina (a la inversa, conocida como insensibilidad a la insulina o resistencia a la insulina). Las realizaciones de esta invención incluyen administrar composiciones que influyen en la actividad de estas neuronas, modulando así los niveles de glucosa en sangre y, por ejemplo, alterando, compensando o inhibiendo la gravedad, el riesgo, el inicio y/o la aparición de afecciones de glucosa en sangre. En algunas realizaciones, estas composiciones moduladoras de glucosa en sangre (BGM) comprenden una combinación de un agente psicoterapéutico (bupropión) y un antagonista opioide. Los ejemplos de compuestos que alteran la actividad de las neuronas de melanocortina incluyen compuestos que aumentan el agonismo de un receptor de melanocortina 3 (MC3-R) o un receptor de melanocortina 4 (MC4-R) en comparación con las condiciones fisiológicas normales. Los compuestos pueden incluir aquellos que potencian la actividad de  $\alpha$ -MSH. Estos compuestos pueden incluir psicoterapéuticos. En algunas realizaciones, estos compuestos incluyen además anticonvulsivos. Además, se ha dado cuenta de que las combinaciones de psicoterapéuticos y antagonistas opioides; y/o psicoterapéuticos, anticonvulsivos y antagonistas opioides pueden tener un impacto aún mayor en las neuronas de melanocortina y, por lo tanto, un impacto aún mayor en la resistencia a la insulina. Como tal, al controlar la actividad de las neuronas de melanocortina, las realizaciones de esta invención pueden proporcionar una forma de modular niveles de glucosa en sangre y, por lo tanto, controlar, inhibir y/o prevenir la aparición, la gravedad, el riesgo y/o la aparición de afecciones de glucosa en sangre. De manera similar, también se proporcionan diversas composiciones que comprenden compuestos que influyen en las células que tienen receptores de melanocortina.

20  
25  
30  
35 **[0023]** En algunos aspectos, se proporciona una composición BGM que tiene múltiples compuestos. En algunos aspectos, la composición de BGM se usa para tratar la resistencia a la insulina y puede comprender un primer compuesto, que es un antagonista opioide, un segundo compuesto, que es psicoterapéutico, y el tercer compuesto, que es un anticonvulsivo, en el que cada uno de los compuestos está presente en cantidad suficiente para inhibir una condición de glucosa en sangre. Cualquiera, o una combinación de estos compuestos, puede administrarse a una persona en riesgo de desarrollar o tener una condición de glucosa en la sangre y, por lo tanto, disminuir el riesgo del paciente de desarrollar una condición de glucosa en la sangre o inhibir la gravedad, la progresión y/o duración de la condición de glucosa en sangre de un paciente.

40  
45 **[0024]** En otros aspectos, la composición BGM comprende insulina o se combina o se administra con insulina adicional, y por lo tanto puede ser utilizado directamente para tratar y/o inhibir una condición de glucosa en sangre, como la diabetes o resistencia a la insulina, así como la reducción del riesgo y/o revertir cualquier aparición de una condición de glucosa en sangre. Así, en algunas realizaciones, por ejemplo, la composición de BGM comprende (1) un antagonista opioide, insulina y el agente psicoterapéutico, (2) insulina, el agente psicoterapéutico, un anticonvulsivo y un antagonista opioide. Estas composiciones de BGM pueden ser eficaces para tratar la resistencia a la insulina, así como otras afecciones de glucosa en sangre, incluida la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes asociada con obesidad o trastorno obsesivo compulsivo, "prediabetes" (p. ej., obesidad pre-diabética) en el que el nivel de glucosa en sangre está entre 110 y 125 mg/dl (en ayunas), diabetes inducida por fármacos, diabetes gestacional y diabetes asociada con diversos trastornos médicos, como el síndrome de Cushing. Las siguientes definiciones se proporcionan para aclarar algunos aspectos de los componentes y enfermedades relevantes.

50  
55 Definiciones

**[0025]** El término "condición de glucosa en sangre" se refiere a una condición en la que es deseable modular los niveles de glucosa de un paciente. En algunas realizaciones, las condiciones de glucosa en sangre incluyen condiciones en las que es deseable reducir los niveles de glucosa en sangre. Por ejemplo, los niveles altos de glucosa en la sangre pueden ser una condición de glucosa en la sangre. En otras realizaciones, las condiciones de glucosa en sangre incluyen condiciones en las que es deseable mantener los niveles de glucosa en sangre a un valor específico o dentro de un intervalo de valores. En otras realizaciones más, las condiciones de glucosa en sangre incluyen condiciones en las que es deseable aumentar los niveles de glucosa en sangre. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse para reducir primero los niveles de glucosa en sangre y luego mantener los niveles de glucosa en sangre a un valor específico o dentro de un intervalo de valores. Las condiciones de glucosa en sangre incluyen condiciones en las que un paciente está en riesgo de desarrollar una

condición de glucosa en sangre. En una realización, la resistencia a la insulina es una condición de glucosa en sangre. En otra realización, la diabetes es una condición de glucosa en sangre.

- 5 **[0026]** El término "insulina" se refiere a una hormona polipeptídica (peso molecular de aproximadamente 5700) producida naturalmente por el páncreas (secretada por las células beta en los islotes de Langerhans) de un mamífero que controla las cantidades de glucosa presente en la sangre estimulando la absorción de glucosa por el músculo y el tejido adiposo. La insulina puede existir en varios estados, como preproinsulina y proinsulina. El término "insulina" también se refiere a versiones sintéticas, como Humulin® (disponible comercialmente de Eli Lilly).
- 10 **[0027]** El término "sensibilidad a la insulina" se refiere a la capacidad de una célula, por ejemplo, una célula muscular (por ejemplo, célula de músculo esquelético) o células de grasa (por ejemplo, un adipocito), u organismo al sentido o responder a la estimulación por la insulina o a la señalización de insulina. La respuesta preferida a la insulina o la señalización de insulina es la absorción de glucosa.
- 15 **[0028]** El término "resistencia a la insulina" se refiere a una afección o trastorno en el que los tejidos del cuerpo no responden normalmente a la insulina. La resistencia a la insulina se manifiesta en niveles de insulina y glucosa endógenos patológicamente elevados y predispone a un mamífero al desarrollo de un grupo de anomalías, que incluyen cierto grado de tolerancia alterada a la glucosa, un aumento en los triglicéridos plasmáticos y niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), una disminución en niveles altos de niveles de colesterol de lipoproteínas de densidad (HDL), presión arterial alta, hiperuricemia, disminución de la actividad fibrinolítica plasmática, aumento de la enfermedad cardiovascular y aterosclerosis (Reaven, GM Physiol Rev. 75 (3): 473-86, 1995). Se cree ampliamente que la resistencia a la insulina descompensada es una causa subyacente de la diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM). La hiperinsulinemia se refiere a la sobreproducción de insulina por las células pancreáticas. A menudo, la hiperinsulinemia ocurre como resultado de la resistencia a la insulina, que es una condición definida por la resistencia celular a la acción de la insulina. La resistencia a la insulina, como se definió anteriormente, es un estado/trastorno en el que una cantidad normal de insulina produce una respuesta biológica (metabólica) subnormal. En pacientes con diabetes tratados con insulina, se considera que la resistencia a la insulina está presente siempre que la dosis terapéutica de insulina exceda la tasa secretora de insulina en una persona normal.
- 20 **[0029]** La homeostasis (o metabolismo) de glucosa alterada se refiere a una condición en la cual los niveles de azúcar en la sangre son más altos de lo normal pero no lo suficientemente altos como para ser clasificados como diabetes. Hay dos categorías que se consideran factores de riesgo para la diabetes y la enfermedad cardiovascular en el futuro. La intolerancia a la glucosa (IGT) ocurre cuando los niveles de glucosa después de una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 2 horas están entre 140 y 199 mg/dl. IGT es un factor de riesgo importante para la diabetes tipo 2 y está presente en aproximadamente el 11% de los adultos, o aproximadamente 20 millones de estadounidenses. Alrededor del 40-45% de las personas de 65 años o más tienen diabetes tipo 2 o IGT. La alteración de la glucosa en ayunas (IFG) ocurre cuando los niveles de glucosa después de una prueba de glucosa en plasma en ayunas de 8 horas están entre 110 y 126 mg/dl.
- 25 **[0030]** La hiperglucemia, una característica común de la diabetes, es causada por la disminución de la utilización de glucosa por el hígado y los tejidos periféricos y un aumento de la producción de glucosa por el hígado.
- 30 **[0031]** El término "compuesto" puede referirse a muchas sustancias diferentes. Por ejemplo, el primer compuesto generalmente denota un antagonista opiode, el segundo compuesto generalmente denota un potenciador de la actividad  $\alpha$ -MSH o psicoterapéutico, y el tercer compuesto generalmente denota un anticonvulsivo. Sin embargo, donde se denota explícitamente, estos términos pueden tener diferentes significados. Generalmente, "compuesto" no abarca insulina, a menos que se indique explícitamente.
- 35 **[0032]** El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa significativa irritación a un organismo al que se administra y no abroga la actividad biológica y las propiedades del compuesto. Se pueden obtener sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto de la invención con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico. Las sales farmacéuticamente aceptables también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de bases orgánicas como dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris (hidroximetilo) metilamina y sus sales con aminoácidos como arginina, lisina.
- 40 **[0033]** El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto activo (o combinación de compuestos activos) con otros componentes químicos, tales como diluyentes o portadores. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto activo a un organismo. Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto en la técnica, que incluyen administración oral, por inyección, en aerosol, parenteral y tópica, y se han desarrollado una variedad de componentes químicos para mezclar con los compuestos activos para facilitar dicha administración. Las composiciones farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico.

5 **[0034]** El término "vehículo" define un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un vehículo comúnmente utilizado ya que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un organismo.

10 **[0035]** El término "diluyente" define compuestos químicos diluidos en soluciones, tales como agua, que se disolverán el compuesto de interés así como estabilizar la forma biológicamente activa del compuesto. Las sales disueltas en soluciones tamponadas se utilizan como diluyentes en la técnica. Una solución tamponada de uso común es la solución salina tamponada con fosfato (PBS) porque imita las condiciones de sal de la sangre humana. Dado que las sales tampón pueden controlar el pH de una solución a bajas concentraciones, un diluyente tamponado rara vez modifica la actividad biológica de un compuesto.

15 **[0036]** El término "tratamiento" no significa necesariamente la curación de una enfermedad o trastorno. Una reducción en los síntomas asociados con el trastorno o la enfermedad también se puede caracterizar como un tratamiento. Además, una desaceleración en la progresión del trastorno o enfermedad también se puede caracterizar como un tratamiento.

20 **[0037]** El término "sensibilizadores a la insulina" se refiere a que el compuesto hace un huésped o sujeto más sensible a la presencia de la insulina, ya se trate de insulina exógena o endógena.

25 **[0038]** El término "fisiológicamente aceptable" caracteriza a un vehículo o diluyente que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

**[0039]** El término "cantidad eficaz" significa la cantidad de una sustancia requerida para conseguir la utilidad particular. Por lo tanto, una cantidad efectiva puede variar dependiendo de un uso particular.

30 **[0040]** El término "inhibir" caracteriza a una disminución del riesgo, momento de inicio, los efectos secundarios, los síntomas y/o progresión de una condición durante un tratamiento especificado en comparación con el riesgo, momento de inicio, los efectos secundarios, los síntomas, y/o progresión de la condición prevista sin el tratamiento especificado. También se pueden realizar comparaciones entre dos opciones de tratamiento. Por ejemplo, se podría decir que un antagonista opioide inhibe una afección si el riesgo, el tiempo de aparición, los efectos secundarios, los síntomas y/o la progresión de la afección disminuyeron cuando un paciente recibió un antagonista opioide y una insulina en comparación con la administración de insulina. En algunas realizaciones, una condición se inhibe si la condición se revierte completamente o se evita que ocurra. La gravedad de un síntoma se puede medir como una desviación en el huésped de una cantidad cuantificable de la norma (*p. ej.*, niveles de azúcar en sangre o insulina), o, por ejemplo, como una cantidad de un medicamento que se administra al huésped (*p. ej.*, el huésped requiere un 30% menos de insulina administrada externamente para el efecto deseado cuando al huésped también se le administra un anticonvulsivo).

45 **[0041]** En toda la presente divulgación, cuando se menciona un compuesto particular por su nombre, por ejemplo, zonisamida, bupropión, naltrexona, fluoxetina, setiptilina, mirtazapina o valproato, se entiende que el alcance de la presente divulgación abarca sales farmacéuticamente aceptables del compuesto nombrado. Además, si el compuesto nombrado comprende un centro quiral, el alcance de la presente descripción también incluye composiciones que comprenden la mezcla racémica de los dos enantiómeros, así como composiciones que comprenden cada enantiómero individualmente sustancialmente libre del otro enantiómero. Así, por ejemplo, se contempla en el presente documento una composición que comprende el enantiómero S sustancialmente libre del enantiómero R, o una composición que comprende el enantiómero R sustancialmente libre del enantiómero S. Por "sustancialmente libre" se entiende que la composición comprende menos del 10%, o menos del 8%, o menos del 5%, o menos del 3%, o menos del 1% del enantiómero menor. Si el compuesto nombrado comprende más de un centro quiral, el alcance de la presente descripción también incluye composiciones que comprenden una mezcla de los diversos diastereómeros, así como composiciones que comprenden cada diastereómero sustancialmente libre de los otros diastereómeros. Así, por ejemplo, la mirtazapina disponible comercialmente es una mezcla racémica que comprende dos enantiómeros separados. La recitación de "mirtazapina" a lo largo de esta descripción incluye composiciones que comprenden la mezcla racémica de mirtazapina, las composiciones que comprenden el enantiómero (+) sustancialmente libre del enantiómero (-) y las composiciones que comprenden el enantiómero (-) sustancialmente libre del enantiómero (+).

#### Compuestos

60 **[0042]** Como se discutió anteriormente, en un aspecto, se proporciona una composición BGM para el tratamiento o la inhibición de las condiciones de glucosa en sangre. En general, estas composiciones de BGM comprenden una combinación de un antagonista opioide (*p. ej.*, naltrexona) y un agonista MC3-R/MC3-R o un agente psicoterapéutico potenciador de la actividad  $\alpha$ -MSH). Estas composiciones de BGM pueden usarse en cantidades eficaces para la inhibición de la resistencia a la insulina. Además, también se pueden usar para inhibir o tratar la diabetes tipo 1 o tipo 2, o cualquier trastorno de la desregulación de la glucosa, incluidos los mencionados anteriormente. En algunas

realizaciones, la composición de BGM comprende además insulina, que puede usarse para tratar una afección de glucosa en sangre, tal como diabetes tipo 1, al tiempo que reduce el riesgo de que se produzca resistencia a la insulina. Además, esta combinación de la composición de BGM y la insulina se puede usar para tratar una afección de glucosa en sangre, como la diabetes tipo 2, al permitir que se administre insulina exógena adicional al sujeto mientras uno  
 5 aborda el aspecto de resistencia a la insulina del trastorno o más de los compuestos anteriores. La composición de BGM puede comprender cualquiera de los compuestos o cualquier combinación de los compuestos y la insulina en una cantidad efectiva. En algunas realizaciones, la cantidad de cada compuesto e insulina utilizada es al menos una cantidad efectiva y es preferiblemente menor que una cantidad que da como resultado efectos secundarios no  
 10 deseados significativos. En algunas realizaciones, la cantidad es aproximadamente una cantidad mínima que es al menos una cantidad efectiva.

**[0043]** El agente psicoterapéutico, o  $\alpha$ -MSH potenciador de la actividad, es el antidepresivo, bupropión, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de liberación controlada (por ejemplo, liberación sostenida o prolongada) formulaciones de fármaco, así como combinaciones de la droga. En otras realizaciones, se incluye más de un agente  
 15 psicoterapéutico en la composición de BGM.

**[0044]** La administración de tanto un antagonista opioide como un agente psicoterapéutico puede tener un efecto sinérgico en la modulación de la glucosa en sangre y/o inhibir la resistencia a la insulina en comparación con el efecto de los compuestos solos. Además, la administración de un medicamento antidiabético y un antagonista opioide, un agente psicoterapéutico, un anticonvulsivo o una combinación de estos también puede tener un efecto sinérgico en la modulación de la glucosa en sangre y/o inhibir la resistencia a la insulina. Los ejemplos de antagonistas opioides incluyen alvimopan, norbinaltorfimina, nalmefeno, naloxona, naltrexona, metilnaltrexona y nalorfina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

**[0045]** Como se apreciará por un experto en la técnica, hay una variedad de maneras en que los compuestos anteriores pueden ser administradas y el tiempo implicado en la administración. Algunos de éstos se discuten a continuación; otros serán apreciados por la presente descripción por un experto en la materia.

**[0046]** El antidepresivo para ser administrado con o en combinación con los otros compuestos y/o insulina es bupropión. En otras realizaciones, la presente invención se dirige a una composición de BGM para inhibir una condición de glucosa en sangre, que comprende bupropión y naltrexona. En algunas realizaciones, también se incluye insulina.

**[0047]** Como se apreciará por un experto en la técnica, cuando la insulina se incluye con los compuestos anteriores, la cantidad de insulina utilizada puede ser una cantidad que es eficaz para el tratamiento de la diabetes de un sujeto en presencia de los anteriores compuestos. Por lo tanto, se contemplan los niveles basales de insulina, así como los niveles de bolo (por ejemplo, para las comidas). La administración de insulina con los compuestos anteriores permite que niveles más bajos de insulina sean más efectivos para dar como resultado un objetivo deseado (por ejemplo, una insulina particular o azúcar en la sangre nivel). Por lo tanto, el uso de niveles más bajos de insulina ayudará a inhibir la aparición de una condición de glucosa en sangre. En algunas realizaciones, la cantidad de insulina administrada, cuando se administra con uno o más de los compuestos descritos en este documento, es menor de lo que se administraría de otro modo para alcanzar el mismo nivel de azúcar en sangre en el sujeto. Por ejemplo, la cantidad de insulina puede reducirse en 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 45-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-99 % o más cuando se usan los compuestos anteriores.

**[0048]** La insulina puede ser parte de la composición o composiciones mediante las cuales se administran los compuestos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la insulina está contenida en la preparación farmacéutica con los compuestos anteriores. En otras realizaciones, la insulina está separada de los compuestos anteriores. En otras realizaciones, un sujeto ya no necesita tomar insulina exógena, ya que el paciente solo sufre resistencia a la insulina, que fue reducida o revertida por los compuestos anteriores, permitiendo que las dosis normales de insulina endógena sean suficientes para el sujeto.

Método de tratamiento

**[0049]** En otro aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de una condición de glucosa en sangre que comprende identificar un individuo en necesidad del mismo y el tratamiento de ese individuo con una cantidad de una composición BGM como se describe en el presente documento que es eficaz para modular una nivel de glucosa en sangre. La composición de BGM comprende un agente psicoterapéutico (por ejemplo, un potenciador de la actividad  $\alpha$ -MSH) y un compuesto que antagoniza la actividad del receptor opioide. En algunas realizaciones, la actividad del receptor opioide se antagoniza administrando un antagonista del receptor opioide. El antagonista del receptor opioide puede ser un antagonista del receptor opioide  $\mu$  (MOP-R). En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de opioide se selecciona de alvimopan, norbinaltorfimina, nalmefeno, naloxono, naltrexona, metilnaltrexona, y nalorfina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

**[0050]** En algunas de las realizaciones establecidas anteriormente, actividad  $\alpha$ -MSH se ve reforzada por la administración de un compuesto psicoterapéutico, donde el compuesto psicoterapéutico desencadena la liberación de

$\alpha$ -MSH o incrementa la actividad de las neuronas que expresan  $\alpha$ -MSH. El agente psicoterapéutico es el inhibidor de la recaptación de noradrenalina bupropion.

5 **[0051]** En ciertas realizaciones, el antagonista opioide antagoniza un MOP-R en un mamífero. El mamífero puede seleccionarse del grupo que consiste en ratones; ratas; conejos; conejillos de indias; perros; gatos; ovejas; cabras, vacas, primates, como monos, chimpancés y simios; y humanos.

10 **[0052]** En algunas realizaciones, el antagonista opioide se selecciona de alvimopan, norbinaltorfimina, nalmeveno, naloxona, naltrexona, metilnaltrexona y nalorfina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otras realizaciones, el antagonista opioide es un agonista opioide parcial. Los compuestos de esta clase tienen cierta actividad agonista en los receptores opioides. Los ejemplos de agonistas opioides parciales incluyen pentacozina, buprenorfina, nalorfina, propiram y lofexidina.

15 **[0053]** En algunas realizaciones, un sujeto o paciente para recibir el tratamiento se identifica identificando un paciente con diabetes; esto puede ser diabetes tipo 1 y/o diabetes tipo 2. En algunas realizaciones, el paciente o sujeto se identifica identificando un paciente con resistencia a la insulina. En algunas realizaciones, el paciente o sujeto se identifica identificando un paciente con resistencia a la insulina. En otras realizaciones, el paciente o sujeto se identifica identificando un paciente con hiperinsulinemia. En otras realizaciones, el paciente o sujeto se identifica identificando un paciente con metabolismo de glucosa alterado (tolerancia alterada a la glucosa o alteración de la glucosa en ayunas). En otras realizaciones, el paciente o sujeto se identifica identificando un paciente con hiperglucemia. Esto se puede hacer midiendo la cantidad absoluta o relativa de insulina administrada al paciente y el cambio resultante en el nivel de azúcar en la sangre, o simplemente determinando la cantidad de insulina administrada a un paciente y si esa cantidad es mayor que la cantidad endógena esperada. Alternativamente, esto puede hacerse observando un aumento en la cantidad de insulina requerida para que un paciente obtenga un objetivo o resultado particular. En algunas realizaciones, cualquier paciente o sujeto que tome insulina puede beneficiarse de las composiciones o métodos anteriores. En otras realizaciones, la combinación anterior (antagonista opioide, psicoterapéutico y opcionalmente anticonvulsivo) puede usarse para una o más de las condiciones anteriores, simplemente administrando la composición al sujeto y permitiendo que los niveles de insulina endógena del sujeto controlen los niveles de azúcar en sangre del sujeto.

30 **[0054]** En realizaciones adicionales de esta invención, a un paciente ya se le administra la composición que comprende un agente psicoterapéutico (por ejemplo, un antipsicótico), un antagonista opioide, un anticonvulsivo, o alguna combinación de los mismos para un propósito no glucosa-relacionado y es en necesidad de tratamiento de una condición de glucosa en sangre. En estas realizaciones, la cantidad de la composición que se administra puede modularse para inhibir la condición de glucosa en sangre. En algunas de estas realizaciones, la condición de glucosa en sangre es una en la que es deseable aumentar los niveles de glucosa en sangre. En algunas de estas realizaciones, la cantidad de la composición que se administra puede reducirse.

35 **[0055]** En ciertas realizaciones, los compuestos de la composición BGM se administran individualmente o por separado; en otras realizaciones se administran juntas. En otras realizaciones, los compuestos están unidos covalentemente entre sí de manera que forman una sola entidad química. La entidad química individual se digiere y se metaboliza en dos entidades químicas fisiológicamente activas separadas; una de las cuales es un compuesto (por ejemplo, un psicoterapéutico) y el otro es el otro compuesto (por ejemplo, un antagonista opioide). El compuesto unido se puede mezclar con insulina para la administración. En algunas realizaciones, la insulina también está unida a uno o ambos compuestos. El enlace químico se selecciona de modo que después de la entrada en el cuerpo, el enlace se rompe, como por acción enzimática, hidrólisis ácida, hidrólisis de base, o similares, y luego se forman los dos compuestos separados.

40 **[0056]** Los aspectos de la presente invención permiten, al menos en parte, la inhibición del riesgo, los efectos secundarios o los síntomas de una afección de glucosa en sangre, tal como resistencia a la insulina o diabetes tipo 2. Estos métodos pueden implicar el uso de composiciones de BGM que comprenden los compuestos descritos aquí. En algunas realizaciones, la resistencia a la insulina se invierte o evita por completo. En otras realizaciones, los síntomas solo disminuyen o se retrasan de los síntomas pronosticados sin la administración de la composición. En algunas realizaciones, la adición de uno de los compuestos anteriores a la insulina (el psicoterapéutico y un antagonista opioide, y opcionalmente un anticonvulsivo) puede usarse para reducir un síntoma en 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-99 o 100%. Los síntomas o la gravedad de un síntoma se pueden medir como una desviación en el huésped de una cantidad cuantificable de la norma (por ejemplo, niveles de azúcar o insulina en la sangre), o, por ejemplo, como una cantidad de un medicamento que se administra al huésped (*p. ej.*, el huésped requiere un 30% menos de insulina administrada externamente para el efecto deseado cuando al huésped también se le administra un anticonvulsivo).

55 **[0057]** En realizaciones adicionales, el agente sensibilizante a la insulina es bupropión; en realizaciones adicionales, el agente sensibilizador de insulina es un compuesto que potencia la actividad de norepinefrina y/o dopamina, tal como por inhibición de la recaptación u otro mecanismo. Un agente sensibilizador de insulina es aquel que reduce la probabilidad de que ocurra una condición de glucosa en sangre en un paciente y puede incluir, por ejemplo, antagonistas opioides, psicoterapéuticos y anticonvulsivos.

5 [0058] Los compuestos que mejoran la actividad de la norepinefrina y/o dopamina incluyen agonistas de norepinefrina, tales como fendimetrazina y benzfetamina; inhibidores de la recaptación de noradrenalina tales como atomoxetina, bupropión, tisonoxetina y reboxetina; agonistas de dopamina, tales como cabergolina, amantadina, lisurida, pergolida, ropinirol, pramipexol y/o bromocriptina; liberadores de noradrenalina, por ejemplo dietilpropión; un inhibidor mixto de la recaptación de dopamina/noradrenalina, por ejemplo, bupropion; una combinación de un inhibidor de la recaptación de dopamina y un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, por ejemplo, bupropión y mazindol; o una combinación de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, como sibutramina, venlafaxina y duloxetina.

10 [0059] Pacientes y sujetos adecuados para el tratamiento incluyen los identificados como tal, como se describe anteriormente, así como los de insulina de recepción, un derivado de insulina, o un compuesto que modula los niveles de azúcar en sangre en un sujeto o paciente.

15 [0060] La siguiente sección describe diversas composiciones farmacéuticas que pueden ser otras realizaciones de las composiciones descritas anteriormente y usadas en los métodos descritos anteriormente también.

Composiciones farmacéuticas

20 [0061] La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación de un agente psicoterapéutico, y un antagonista opioide, que comprende opcionalmente un anticonvulsivo y/o insulina, como se describe anteriormente, o que comprende una molécula unida, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente fisiológicamente aceptable, o una combinación de los mismos.

25 [0062] Los detalles de algunas realizaciones de las rutas de administración apropiadas y composiciones adecuadas para los mismos se pueden encontrar, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos N<sup>os</sup> 6,110,973, 5,763,493, 5,731.000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 y 4,172,896, así como en las patentes citadas en las mismas. Como apreciará un experto en la materia, cualquier método que sea apropiado para el suministro de insulina o para al menos uno de los compuestos puede ser apropiado para el suministro de la combinación. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía subcutánea, todo en una inyección.

30 [0063] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar a un paciente humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en terapia de combinación, o portadores o excipientes adecuados. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la aplicación instantánea se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18<sup>a</sup> edición, 1990. Se puede aplicar la siguiente discusión, con respecto a las composiciones farmacéuticas y los métodos de administración no solo para los compuestos, sino también para las composiciones en su conjunto y cualquier insulina.

35 [0064] Las vías adecuadas de administración pueden, por ejemplo, incluir administración oral, rectal, transmucosal, o intestinal; administración parenteral, incluidas inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares. En algunas realizaciones, al menos un componente de la composición puede administrarse por una ruta de administración mientras que al menos otro componente de la composición puede administrarse por otra ruta de administración. Por ejemplo, la insulina puede administrarse mediante inyecciones subcutáneas y un antipsicótico puede administrarse por vía oral.

40 [0065] Alternativamente, se puede administrar el compuesto y/o la insulina de una manera sistémica local en lugar de, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en el área renal o cardíaca, a menudo en una liberación de depósito o formulación sostenida. Además, se puede administrar el fármaco en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas serán dirigidos y tomados selectivamente por el órgano.

45 [0066] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse de una manera que es en sí mismo conocida, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, los procesos de fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos.

50 [0067] Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención por lo tanto se pueden formular en forma convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos se pueden usar como adecuados y como se entienden en la técnica; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, arriba.

55 [0068] Para la inyección, los compuestos de la invención y/o insulina pueden formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o

tampón de solución salina fisiológica. Para la administración transmucosa, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

5 [0069] Para la administración oral, los compuestos y/o insulina se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que los compuestos y/o insulina de la invención se formulen como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lodos, suspensiones y similares, para la ingestión oral de un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mezclando uno o más excipientes sólidos con la combinación farmacéutica de la invención, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de 10 gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, como la polivinilpirrolidona 15 reticulada, agar o ácido algínico o una sal de los mismos, como el alginato de sodio. Las formas de liberación controlada de las composiciones de BGM descritas en el presente documento se contemplan específicamente, incluidas las formulaciones de liberación sostenida. Los expertos en la técnica conocen métodos para formular formas de liberación controlada y se pueden aplicar para hacer composiciones de BGM de liberación controlada utilizando experimentación de rutina informada por la guía proporcionada en este documento.

20 [0070] Los núcleos de grageas están provistos de recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Se pueden agregar colorantes o pigmentos a las tabletas o recubrimientos de grageas para identificación o 25 para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

30 [0071] Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente, incluyendo sublingualmente, que incluyen cápsulas de ajuste suave hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con relleno como lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos y/o la insulina pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración. 35

[0072] Para la administración bucal, las composiciones de BGM pueden tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas en combinación de manera convencional.

40 [0073] Para la administración por inhalación, los compuestos y/o insulina para uso según la presente invención son convenientemente administrados en forma de presentación en aerosol de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo del 45 compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

50 [0074] Las composiciones BGM y/o insulina se pueden formular para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones de BGM pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

55 [0075] Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los compuestos activos y/o insulina pueden prepararse como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato o triglicéridos de etilo, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los 60 compuestos y/o insulina para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

[0076] Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso. 65

[0077] Los compuestos y/o insulina también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o

de retención de enemas, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

**[0078]** Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos y/o insulina también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

**[0079]** Un vehículo farmacéutico para los compuestos y/o insulina de la invención hidrófobos es un sistema codisolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. Un sistema codisolvente común utilizado es el sistema codisolvente VPD, que es una solución de 3% p/v de alcohol bencílico, 8% p/v del tensioactivo no polar Polysorbate 80™ y 65% p/v de polietilenglicol 300, hecho hasta volumen en etanol absoluto. Naturalmente, las proporciones de un sistema codisolvente pueden variar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes codisolventes puede variar: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de POLYSORBATE 80™; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

**[0080]** Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos hidrófobos y/o insulina. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de entrega o vehículos para fármacos hidrófobos. Ciertos solventes orgánicos, como el dimetilsulfóxido, también pueden emplearse, aunque generalmente a costa de una mayor toxicidad. Además, los compuestos pueden administrarse usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante algunas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

**[0081]** Muchos de los compuestos y/o insulina usada en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden proporcionarse como sales con contraiones compatibles farmacéuticamente. Las sales farmacéuticamente compatibles se pueden formar con muchos ácidos, incluidos clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes protónicos acuosos u otros que las formas de ácido o base libre correspondientes.

**[0082]** Posiciones BGM farmacéuticas adecuadas para uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir su propósito previsto. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva significa una cantidad de un compuesto o composición eficaz para prevenir, estabilizar, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad, empeorar la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está dentro de la capacidad de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en este documento.

#### Dosis y combinaciones

**[0083]** La formulación exacta, la vía de administración y dosificación para las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser elegidas por el médico individual en vista de la condición del paciente. (Véase, por ejemplo, Fingl et al. 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", cap. 1, pág. 1). Típicamente, el intervalo de dosis de la composición administrada al paciente puede ser de aproximadamente 0,5 a 1000 mg/kg del peso corporal del paciente. La dosis puede ser una sola o una serie de dos o más administradas en el transcurso de uno o más días, según lo necesite el paciente. Tenga en cuenta que para casi todos los compuestos específicos y la insulina mencionados en la presente divulgación, se han establecido dosis en humanos para el tratamiento de al menos alguna afección. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, la presente invención usará esas mismas dosis, o dosis que están entre aproximadamente 0,1% y 500%, aproximadamente 1% y aproximadamente 500%, aproximadamente 10% y aproximadamente 500%, aproximadamente 25% y aproximadamente 500%, aproximadamente 50% y aproximadamente 100% y aproximadamente 500%, aproximadamente 250% y aproximadamente 500%, aproximadamente 0,1% y aproximadamente 250%, aproximadamente 1% y aproximadamente 250%, aproximadamente 10% y aproximadamente 250%, aproximadamente 25% y aproximadamente 250%, aproximadamente 50% y aproximadamente 250%, aproximadamente 100% y aproximadamente 250%, aproximadamente 0,1% y aproximadamente 100%, aproximadamente 1% y aproximadamente 100%, aproximadamente 10% y aproximadamente 100%, aproximadamente 25% y aproximadamente 100%, aproximadamente 50% y aproximadamente 100%, aproximadamente 10% y aproximadamente 50%, aproximadamente 25% y aproximadamente 50%, aproximadamente 0,1% y aproximadamente 25%,

aproximadamente 1% y aproximadamente 25%, aproximadamente 10% y aproximadamente 25%, aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10%, aproximadamente 1% aproximadamente y 10%, o aproximadamente 0,1% y 1% de la dosis humana establecida. Donde no se establece una dosificación humana, como será el caso para compuestos farmacéuticos recién descubiertos, una dosificación humana adecuada se puede inferir de valores ED<sub>50</sub> o ID<sub>50</sub>, u otros valores apropiados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, como calificados por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales. Para las dosis de insulina, se puede requerir una cantidad menor como dosis unitaria, en algunas realizaciones, debido al efecto de los otros compuestos. Sin embargo, esta dosis más baja se puede determinar fácilmente mediante el uso de las enseñanzas y los métodos descritos aquí y el conocimiento de un experto en la materia.

**[0084]** Como se apreciará por un experto en la técnica, la cantidad de los diversos compuestos (antagonista opiode, psicoterapéutico, opcionalmente anticonvulsivo) e insulina pueden variar dependiendo de la situación particular. El experto en la materia puede determinar las dosis o cantidades exactas a la luz de la presente descripción.

**[0085]** La cantidad de insulina administrada con o en cada composición puede variar, dependiendo de las circunstancias particulares en las que se va a utilizar. En algunas realizaciones, solo se incluye una fracción de una unidad (por ejemplo, 0,1-0,2, 0,2-0,3, 0,3-0,4, 0,4-0,5, 0,5-0,6, 0,6-0,7, 0,7-0,8, 0,9-0,99 U) a una o dos unidades de insulina. Tales niveles de insulina pueden ser útiles para el tratamiento con insulina basal. La cantidad de compuestos adicionales (por ejemplo, psicoterapéuticos) se puede ajustar en consecuencia. En otras realizaciones, la cantidad de insulina es mayor, por ejemplo, 2-5,5-10, 10-15 o 15-20 U. Por supuesto, la cantidad de insulina a agregar puede depender de la actividad del sujeto, el tamaño y el sexo del sujeto, así como la cantidad de tiempo que se supone que la insulina altera el azúcar en la sangre de un paciente. Además, a medida que los compuestos anteriores aumentan la sensibilidad a la insulina de un sujeto, la cantidad de los compuestos anteriores también puede disminuir la cantidad de insulina para agregar. Por ejemplo, 99-90, 90-80, 80-70, 70-60, 60-50, 50-40, 40-30, 30-20, 20-10, 10-1% de las cantidades anteriores de insulina pueden ser usadas dependiendo de la cantidad de los compuestos anteriores usados.

**[0086]** Aunque la dosis exacta de los compuestos (antagonista opiode, psicoterapéutico, opcionalmente anticonvulsivo) se determinará sobre una base fármaco por fármaco, en la mayoría de los casos, algunas generalizaciones en cuanto a la dosificación se pueden preparar. El régimen de dosificación diario para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0,1 mg y 6000 mg de cada ingrediente, preferiblemente entre 1 mg y 5000 mg, por ejemplo, 25 a 5000 mg o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de cada ingrediente entre 0,01 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 60 mg, por ejemplo, 1 a 40 mg de cada ingrediente de las composiciones farmacéuticas de la presente invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo calculada como la base libre, administrándose la composición 1 a 4 veces por día. Alternativamente, las composiciones de la invención pueden administrarse mediante infusión intravenosa continua, preferiblemente a una dosis de cada ingrediente de hasta 400 mg por día. Por lo tanto, la dosis diaria total por administración oral de cada ingrediente estará típicamente en el rango de 1 a 2500 mg y la dosis diaria total por administración parenteral estará típicamente en el rango de 0,1 a 400 mg. Adecuadamente, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más, o durante meses o años. A continuación se describen ejemplos particulares de cantidades de los diversos compuestos que se pueden mezclar con insulina.

**[0087]** Como se señaló anteriormente, cualquiera de los compuestos anteriores puede ser mezclado adicionalmente con insulina.

**[0088]** La cantidad de dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma de los compuestos y/o insulina que son suficientes para mantener los efectos de modulación, o la concentración efectiva mínima (MEC). El MEC variará para cada compuesto pero puede estimarse a partir de datos *in vitro*. Las dosis necesarias para lograr el MEC dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, los ensayos o bioensayos de HPLC pueden usarse para determinar las concentraciones plasmáticas.

**[0089]** Los intervalos de dosificación también se pueden determinar usando el valor MEC. Las composiciones deben administrarse usando un régimen que mantenga niveles plasmáticos por encima del MEC durante 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90% y lo más preferiblemente entre 50-90%. El período de tiempo relevante no necesita ser todo y puede ser, por ejemplo, durante la alimentación o durante el sueño.

**[0090]** En los casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no ser relacionada con la concentración de plasma.

**[0091]** La cantidad de composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto que está siendo tratado, en el peso del sujeto, la gravedad de la afección, la manera de administración y del juicio del médico que prescribe.

**[0092]** La composición o compuestos pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente o ingredientes activos. El paquete puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un paquete de blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración. El paquete o dispensador también

puede ir acompañado de una notificación asociada con el contenedor en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, notificación que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del medicamento para administración humana o veterinaria. Dicha notificación, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. Para medicamentos recetados, o el inserto del producto aprobado. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible también se pueden preparar, colocar en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada. En algunas realizaciones, el paquete o kit anterior comprende los compuestos (antagonista opioide, psicoterapéutico, opcionalmente anticonvulsivo) así como insulina. El kit también puede contener un medio para administrar la insulina, como una aguja y una jeringa para inyección subcutánea.

**[0093]** Como se apreciará por un experto en la técnica, cualquiera de los métodos anteriores o composiciones que incluyen a la insulina puede ser modificado de modo que no incluyen la insulina. Del mismo modo, cualquiera de los métodos o composiciones anteriores que no incluyen insulina puede modificarse para que incluyan insulina si aún no la incluyen explícitamente. Por ejemplo, mientras que una composición farmacéutica que comprende insulina y un potenciador de la actividad  $\alpha$ -MSH o psicoterapéutico puede administrarse a un paciente como un método para inhibir una condición de glucosa en sangre, un paciente puede obtener el beneficio de simplemente la administración del potenciador  $\alpha$ -MSH de la actividad y, por lo tanto, la insulina no necesita agregarse como parte del método en sí. Los métodos para administrar las composiciones de BGM a un sujeto como se describe en el presente documento pueden comprender obtener una medición del nivel de glucosa en sangre del sujeto. Dichas mediciones pueden ser realizadas por el sujeto o por otra persona, como por un profesional médico, utilizando métodos conocidos por los expertos en la materia. En una realización, un método para administrar las composiciones de BGM a un sujeto como se describe en el presente documento comprende además ajustar una dosis de la composición después de obtener la medición del nivel de glucosa en sangre del sujeto. En una realización, un método para administrar las composiciones de BGM a un sujeto como se describe en el presente documento comprende además proporcionar instrucciones dietéticas al sujeto.

**[0094]** Una forma de realización proporciona un paquete que comprende una composición BGM como se describe aquí, junto con instrucciones aconsejando al lector para controlar el nivel de glucosa en sangre del receptor pretendido de la composición BGM.

#### Algunas realizaciones de la invención

**[0095]** La invención se refiere a una composición farmacéutica para la inhibición de una condición de glucosa en sangre que comprende un agente psicoterapéutico que es bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un antagonista opioide, o tanto el agente psicoterapéutico como el opioide antagonista e insulina.

**[0096]** En una realización, la invención se refiere a una composición en la que el antagonista opioide comprende naltrexona.

**[0097]** En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende cualquiera de las composiciones anteriores, en donde la cantidad de los compuestos no es más que una cantidad efectiva para aumentar la sensibilidad a la insulina.

**[0098]** En una realización, la invención se refiere a una composición en la que el agente psicoterapéutico es bupropión y el antagonista del receptor opioide es la naltrexona.

**[0099]** En una realización, la invención se refiere a una composición para la inhibición de una afección de glucosa en sangre comprendiendo un agente psicoterapéutico y un antagonista del receptor opioide, en particular una composición en la que el agente psicoterapéutico es bupropión. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor opioide es la naltrexona.

#### Ejemplos

**[0100]** Los siguientes ejemplos son meramente representativos de varios aspectos de la invención.

#### Ejemplo de Referencia 1: Uso de zonisamida:

**[0101]** Se identifican individuos que toman insulina. Cada individuo tiene instrucciones de tomar una tableta de 25 mg de zonisamida diariamente, además de la terapia con insulina.

**[0102]** Los individuos son monitoreados durante un período de meses. Se recomienda que la dosis se ajuste para que cada individuo permanezca sensible a su dosis de insulina y para mantener un nivel saludable de azúcar en la sangre; por lo tanto, los niveles de insulina pueden tener que reducirse.

**[0103]** La dosis de zonisamida puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 800 mg por día,

generalmente se administra una vez al día o dividida (por ejemplo, igualmente) en múltiples dosis. Preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg por día, más preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg por día. Sin embargo, puede ser necesario usar dosis fuera de estos rangos. Las tabletas de zonisamida generalmente se fabrican y comercializan en dosis de 25 mg, 50 mg y 100 mg. Se pueden usar tabletas individuales o una combinación de tabletas para lograr la dosificación deseada. La insulina se administra por vía subcutánea en cantidades que varían de 1 a 10 unidades.

Ejemplo de Referencia 2: Uso de toniramato:

**[0104]** Se identifican individuos que toman insulina. A cada individuo se le indica que tome una tableta de topiramato de 25 mg diariamente, además de la terapia con insulina.

**[0105]** Los individuos son monitoreados durante un período de meses. Se recomienda que la dosis se ajuste para que cada uno permanezca sensible a su esquema actual de dosificación de insulina.

**[0106]** La dosificación de topiramato puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1600 mg, preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg, más preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg. Sin embargo, puede ser necesario usar dosis fuera de estos rangos.

**[0107]** Alternativamente, tras la administración del topiramato, el esquema de dosificación de la insulina del individuo se reduce en un 10%. Como esta reducción de la insulina, en combinación con topiramato, no afectará negativamente al individuo, las dosis más bajas de insulina serán efectivas para mantener los niveles de azúcar en sangre deseados y el riesgo de que el individuo desarrolle resistencia a la insulina se reduce.

Ejemplo de Referencia 3: Combinación de zonisamida y mitrazepina:

**[0108]** Se identifican las personas que toman insulina. Se anota el esquema de dosificación de insulina de cada individuo, así como el azúcar en sangre resultante del individuo a partir de las dosis particulares de insulina.

**[0109]** Se le instruye a cada individuo tomar una tableta de zonisamida diariamente, además de una tableta de mitrazepina diariamente, y el esquema de dosificación individual de insulina se reduce gradualmente con el tiempo. Inicialmente, los medicamentos se administran de la siguiente manera: 8 mg de mitrazepina y 64 mg de zonisamida; o 16 mg de mitrazepina y 128 mg de zonisamida; o 32 mg de mitrazepina y 252 mg de zonisamida; generalmente con una relación mitrazepina/zonisamida de 1:8. Durante un período de semanas, el esquema de dosificación de insulina del individuo se reduce en un 5%, luego 10, 20, 30, 40, 50% y así sucesivamente. Durante esta reducción en los niveles de insulina administrados, se controlan los niveles de azúcar en la sangre del individuo. La reducción en el nivel de insulina continúa hasta que el nivel de azúcar en la sangre del individuo ya no sea seguro. Por lo tanto, se puede determinar la capacidad de estos compuestos para sensibilizar a un individuo a la insulina, permitiendo que el individuo tome menos insulina.

**[0110]** Si las dosis iniciales no son efectivas, pueden aumentarse.

Ejemplo de Referencia 4: Combinación de zonisamida y la paroxetina:

**[0111]** Se identifican individuos que sufren de resistencia a la insulina. Se determina la cantidad de insulina administrada al individuo (nivel inicial de insulina) y el impacto resultante de esa insulina en el azúcar en la sangre del individuo.

**[0112]** Cada individuo tiene instrucciones de tomar una tableta de zonisamida diariamente, además de una tableta de paroxetina diariamente, además de su dosis normal de insulina. Inicialmente, los medicamentos se administran de la siguiente manera: 10 mg de paroxetina y 60 mg de zonisamida; o 20 mg de paroxetina y 120 mg de zonisamida; o 30 mg de paroxetina y 180 mg de zonisamida; o 40 mg de paroxetina y 240 mg de zonisamida; generalmente con una relación paroxetina/zonisamida de 1:6. La cantidad de insulina puede variar, y generalmente está entre aproximadamente 1 unidad y 10 unidades.

**[0113]** Los individuos son monitoreados durante un período de meses. Después de esto, la cantidad de insulina administrada se reduce a un punto por debajo del nivel inicial de insulina, y más cerca de la cantidad de insulina que se administró al individuo antes de que el individuo sufriera resistencia a la insulina (nivel de insulina previo a la resistencia a la insulina). Luego se examinan los niveles de azúcar en la sangre del individuo para determinar si el nivel más bajo de insulina sigue siendo efectivo para mantener los niveles de azúcar en la sangre del individuo en los niveles deseados. Los compuestos anteriores serán efectivos para revertir la resistencia a la insulina.

**[0114]** Si las dosis iniciales no son efectivas, pueden aumentarse.

Ejemplo de Referencia 5: Combinación de zonisamida y Bupropion:

[0115] Se identifican individuos en riesgo de desarrollar resistencia a la insulina. Cada individuo tiene instrucciones de tomar una tableta de 50 mg de zonisamida diariamente. Además, cada individuo recibe instrucciones de tomar una tableta de 250 mg de bupropión diariamente.

5 [0116] Los individuos son monitoreados durante un período de meses. Se recomienda ajustar la dosis para que cada individuo mantenga o reduzca su ingesta diaria de insulina para obtener los niveles de azúcar en sangre deseados.

10 [0117] Si la dosis inicial no es efectiva, entonces la dosis de bupropión puede aumentarse en intervalos de 20 mg hasta 3000 mg por día. Si la dosis inicial resulta en un aumento más rápido en la sensibilidad a la insulina que la tasa anterior, la dosis de cada una de zonisamida o bupropión puede reducirse.

Ejemplo de referencia 6: Tratamiento de la diabetes tipo 2:

15 [0118] Se identifica a un individuo con diabetes tipo 2. Se controla el azúcar en la sangre del individuo, así como la dosis diaria de insulina. Al individuo se le administran 50 mg de zonisamida y 250 mg de bupropión por día. El azúcar en la sangre del individuo se mide nuevamente. La cantidad de insulina administrada al individuo se reducirá en consecuencia para mantener los niveles de azúcar en sangre deseados. Si no hay necesidad de una disminución en la cantidad de insulina (p. ej., la dosis previa de insulina del individuo no es demasiado), entonces la cantidad de zonisamida y bupropión se puede aumentar hasta que se pueda disminuir la cantidad de insulina administrada. Se pueden administrar cantidades suplementarias de insulina al individuo, si es necesario. Por lo tanto, se puede tratar la diabetes tipo 2.

20 [0119] Este ejemplo se puede utilizar para cualquiera de los compuestos y combinaciones de los mismos anteriores para determinar la cantidad y la frecuencia de cada uno de los compuestos a administrar. Esto también se puede usar para tratar y/o inhibir la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

Ejemplo de referencia 7: Combinación de naltrexona y fluoxetina (prueba de tolerancia a la insulina)

30 [0120] Los ratones (n = 3) se alimentaron durante la noche y luego se les administró una inyección intraperitoneal (IP) de uno de los siguientes: vehículo, fluoxetina (8,5 mg/kg), naltrexona (2,5 mg/kg) o fluoxetina + naltrexona (8,5 mg/kg de fluoxetina, 2,5 mg/kg de naltrexona). Se realizó una determinación basal de glucosa en sangre dos horas después de la inyección. A los ratones se les administró una inyección IP estándar de insulina. Los niveles de glucosa en sangre fueron seguidos durante dos horas (a los 15 min, 30 min, 1 h y 2 h). Los resultados se resumen en las Tablas 1-4 para vehículo, fluoxetina, naltrexona y naltrexona + bupropión, respectivamente. Los niveles de glucosa están en mg/dl.

**Tabla 1 - vehículo**

Base	15 minutos	30 minutos	1 h	2 h
126	76	85	89	187
123	79	96	112	137
139	78	72	96	143

**Tabla 2 - fluoxetina**

Base	15 minutos	30 minutos	1 h	2 h
135	63	93	118	228
161	82	90	138	169
145	184	80	89	189

**Tabla 3 - naltrexona**

Base	15 minutos	30 minutos	1 h	2 h
137	68	84	106	181
111	62	82	80	175
134	65	81	127	186

Tabla 4 - naltrexona + fluoxetina

Base	15 minutos	30 minutos	1 h	2 h
148	34	56	71	no determinado
102	33	97	91	95
120	34	57	81	78

5  
10 [0121] Los datos muestran que, en estas dosis, ni la fluoxetina ni la naltrexona solo tuvieron un efecto sobre la tolerancia a la insulina comenzando 2 horas después de la inyección ya que los niveles de glucosa en los ratones inyectados con cualquiera de estos compuestos no difieren de los ratones inyectados con vehículo en cada punto de tiempo probado. Sin embargo, la combinación de fluoxetina y naltrexona tuvo un efecto significativo sobre la resistencia a la insulina ya que los niveles de glucosa fueron significativamente más bajos después de dos horas en comparación con los ratones a los que se administró cualquiera de los compuestos solos. Por lo tanto, esta combinación fue efectiva para inhibir la resistencia a la insulina.

15 Ejemplo 8: Combinación de naltrexona y bupropión (prueba tolerancia a la insulina)

20 [0122] Se realizó el mismo estudio descrito en el Ejemplo 7, excepto que los ratones (n = 12) fueron tratados con vehículo, la naltrexona (3 mg/kg), bupropión (50 mg/kg) o naltrexona (3 mg/kg) + bupropión (50 mg/kg). Las áreas totales bajo la curva (AUC) se calcularon en función de los niveles de glucosa en cada punto de tiempo para cada ratón. AUC es una suma de los niveles de glucosa observados en cada punto de tiempo. Los valores de AUC para los ratones fueron (ND = no determinado):

25 Vehículo: 13575, 10485, ND, 12038, 9353, 9990, 8160, ND, 14258, 10883, 12555 y 10065 (media = 11136,2)  
Bupropion: 13613, 9083, 11438, ND, 14003, 9668, 8003, 10725, 8715, 8715, 12038, 11280 (media = 10661,91, que es el 95,7% del AUC del vehículo, lo que representa una disminución del 4,3% en el AUC).  
Naltrexona: 11445, ND, 7208, 14783, 7215, 13058, 10493, 9045, 8003, 10193, 10763, 15990 (media = 10745,09, que es el 96,5% del AUC del vehículo, lo que representa una disminución del 3,5% en el AUC).  
Naltrexona + Bupropion: 7740, 7680, 12300, 8685, ND, 8775, ND, 8550, 12300, 8625, ND, ND (media = 9331,875, que es el 83,8% del AUC del vehículo, lo que representa una disminución del 16,2% en el AUC).

30  
35 [0123] Por lo tanto, la administración de bupropión y naltrexona exhibió un efecto sinérgico en la inhibición de la resistencia a la insulina en comparación con cualquier compuesto administrado solo. Dado que la naltrexona dio como resultado una disminución del 3,5% y el bupropión resultó en una disminución del 4,3%, se esperaba que la administración conjunta redujera el AUC en un 7,8%. De hecho, el efecto observado fue el doble del efecto esperado.

40 Ejemplo de Referencia 9: Combinación de olanzapina y zonisamida (Prueba de tolerancia a la insulina)

45 [0124] Se utilizaron ratas hembra Sprague-Dawley, que pesaban aproximadamente 235 gramos al inicio del experimento. Fueron entrenados para inyecciones simuladas, utilizando el vehículo de zonisamida durante 2 semanas antes de que comenzara el estudio. Bajo anestesia con isoflurano, se implantaron minibombas osmóticas Alzet (2m12) por vía subcutánea, entre los omóplatos. Posteriormente, las ratas fueron devueltas a sus jaulas caseras después de la recuperación. Las minibombas entregaron 5 µL por hora durante 14 días. La olanzapina se disolvió en ácido 1,5% láctico en dH<sub>2</sub>O. La zonisamida se disolvió en 10% de DMSO, 13,4% de EtOH, 20,1% PPG, y 66,5% de solución salina. La dosis de olanzapina fue de 1,75 mg/día. Los animales fueron alojados individualmente y suministrados con comida estándar de laboratorio. Los alimentos consumidos y los pesos de los animales se registraron todos los días. Hubo 5 animales en el grupo de control (vehículo), 5 animales en el grupo de zonisamida solamente, 5 animales en el grupo de olanzapina solamente y 6 animales en el grupo de olanzapina + zonisamida.

50  
55 [0125] A las ratas se les permitió recuperar después de la implantación de la bomba, y luego recibieron dos inyecciones diarias de zonisamida 26 mg/kg. Se extrajo sangre mediante punción venosa safena 13 días después del implante de olanzapina, 6 días después de que comenzaran las inyecciones de zonisamida dos veces al día y se midieron los niveles de glucosa en sangre mediante glucómetro de mano (Roche Accucheck, Advantage) con tiras de glucosa. Los resultados se muestran a continuación (Tabla 5).

60

65

Tabla 5 - olanzapina + zonisamida

	Vehículo	Promedio
5	Glucosa en sangre mg/dl	92,2
	Olanzapina 1,75 mg/día	Promedio
	Glucosa en sangre mg/dl	120,4
	Zonisamida 26 mg/kg	Promedio
	Glucosa en sangre mg/dl	117,6
10	Olanzapina + Zonisamida	Promedio
	Glucosa en sangre mg/dl	97,66667

15 **[0126]** Por lo tanto, aunque cualquiera de los compuestos administrados solos dio como resultado un aumento de la resistencia a la insulina (niveles elevados de glucosa ), la administración conjunta de olanzapina y zonisamida inhibió la resistencia a la insulina y resultó en niveles de glucosa en sangre similares a los animales tratados con vehículo.

20

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Una composición que comprende una combinación de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antagonista opioide para usar en un método para tratar una afección de glucosa en sangre en un sujeto, dicho método comprende identificar a un sujeto que tiene una afección de glucosa en sangre necesitada del tratamiento y la administración al sujeto de una cantidad de dicha composición que es efectiva para modular un nivel de glucosa en sangre, en el que dicho sujeto padece al menos una afección seleccionada de diabetes, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, metabolismo de glucosa alterado e hiperglucemia.
- 10 **2.** La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el antagonista opioide es naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 3.** La composición para usar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la condición de glucosa en sangre es diabetes tipo 2.
- 15 **4.** La composición para usar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además proporcionar instrucciones dietéticas al sujeto.
- 5.** La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho sujeto se identifica identificando un paciente con resistencia a la insulina.
- 20 **6.** La composición para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además obtener una medición del nivel de glucosa en sangre del sujeto.
- 7.** La composición para usar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el sujeto está tomando insulina.
- 25 **8.** La composición para uso según las reivindicaciones 6 y 7, en la que la cantidad de insulina administrada por el sujeto puede reducirse mientras se alcanza el mismo nivel de azúcar en sangre en el sujeto que antes de la administración de la composición.
- 30 **9.** La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende una formulación de liberación sostenida.
- 10.** La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el antagonista opioide se administran juntos.
- 35 **11.** La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el antagonista opioide se administra al sujeto por separado del bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 **12.** La composición para usar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la composición se administra oralmente.
- 13.** La composición para usar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la composición se formula como una tableta, píldora, gragea, cápsula, líquido, gel, jarabe, suspensión o suspensión, para la ingestión oral de un sujeto a tratar.
- 45 **14.** La composición para usar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la composición se administra 1-4 veces por día.
- 50