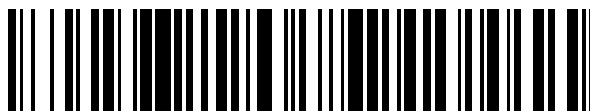


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 113**

51 Int. Cl.:

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2011 PCT/US2011/020712**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2011 WO11085331**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2011 E 11732288 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 2523557**

54 Título: **Métodos de proporcionar terapia de pérdida de peso en pacientes con depresión mayor**

30 Prioridad:

11.01.2010 US 293844 P

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

22.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DUNAYEVICH, EDUARDO y
TOLLEFSON, GARY**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 762 113 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos de proporcionar terapia de pérdida de peso en pacientes con depresión mayor

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

10 **[0001]** La presente invención se refiere a métodos para proporcionar la terapia de la pérdida de peso, en particular para pacientes que sufren de depresión mayor.

Descripción de la técnica relacionada

15 **[0002]** La obesidad se ha definido en términos de índice de masa corporal (IMC). El IMC se calcula como peso (kg)/[altura (m)]. De acuerdo con las pautas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE.UU. (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), para adultos mayores de 20 años, el IMC se encuentra en una de las siguientes categorías: menos de 18,5 se considera bajo peso, 18,5-24,9 se considera normal, 25,0-29,9 se considera sobrepeso y 30,0 y superior se considera obeso (Organización Mundial de la Salud. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud, 1995. Serie de Informes
20 Técnicos de la OMS).

25 **[0003]** El diagnóstico de los trastornos mentales se basa típicamente en los criterios establecidos en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV) (American Psychiatric Association; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM IV), Washington, DC, American Psychiatric Press, 1994). Tres categorías principales de depresión descritas en el DSM-IV son trastorno depresivo mayor (es decir, depresión mayor unipolar), trastorno distímico (es decir, distimia) y trastorno bipolar (es decir, enfermedad maniaco-depresiva). También hay varios subtipos de estas categorías principales de depresión. Por ejemplo, la depresión atípica es un subtipo de los tres tipos principales de depresión que se caracteriza por la capacidad de alegrarse cuando se presentan eventos positivos (ver id.).
30

35 **[0004]** De acuerdo con el DSM-IV, la característica esencial del trastorno depresivo mayor es un período de al menos dos semanas durante el cual un individuo experimenta un estado de ánimo deprimido o la pérdida de interés o placer en casi todas las actividades (véase id.). Un diagnóstico de trastorno depresivo mayor también requiere al menos cuatro síntomas adicionales que pueden incluir cambios en el apetito o el peso; insomnio; agitación o retraso psicomotor; disminución del nivel de energía; sentimientos de inutilidad o culpa; dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones; y pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida o intentos de suicidio (ver id.).

40 **[0005]** En contraste, el trastorno distímico es una forma más leve de la depresión con síntomas similares a, pero menos severa que, los de trastorno depresivo mayor. El trastorno bipolar se caracteriza por cambios de humor extremos entre la manía y la depresión, acompañados de euforia, grandiosidad, aumento de energía, disminución de la necesidad de dormir, habla rápida y toma de riesgos (ver id.).

45 **[0006]** La depresión se ha relacionado con la obesidad, con estudios recientes que identifican un vínculo específico entre la depresión mayor (es decir, el trastorno depresivo mayor) y el sobrepeso u obesidad. La depresión también se ha relacionado con la alimentación emocional, que a su vez está relacionada con un IMC alto. Además, se sabe que los pacientes deprimidos exhiben aumento de peso como efecto secundario de ciertas terapias para la depresión.

50 **[0007]** La patente de EE.UU. N^{os} 7,375,111 y 7,462,626 describen la combinación de naltrexona y bupropión para la terapia de pérdida de peso. Frank L. Greenway y col. ("Comparison of Combined Bupropion and Naltrexone Therapy for Obesity with Monotherapy and Placebo", JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, vol. 94, n^o 12, 1 de diciembre de 2009 (2009-12-01), páginas 4898-4906) y Klein Samuel y col. ("Naltrexone plus Bupropion Combination Causes Significant Weight Loss without Worsening Psychiatric Symptoms" DIABETES, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, EE.UU., Vol. 58, n^o Supl. 1, 1 de junio de 2009 (2009-06-01), página A444) revela estudios que investigan el efecto de la naltrexona más bupropión en la pérdida de peso. Hausenloy DJ ("Contrave (TM): Novel treatment for obesity", FUTURE LIPIDOLOGY, FUTURE MEDICINE LTD, GB, vol. 4, n^o 3, 1 de enero de 2009 (2009-01-01), páginas 279-285) revela un estudio con naltrexona más bupropión con liberación sostenida. Paul S. Bradley y col. ("Bupropion SR versus placebo: Comparison of depressive symptoms and weight loss in obese patients with a history of major depression", INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY, NEWMAN PUBLISHING, LONDON, GB, vol. 26, n^o Supl, 1, 1 de agosto de 2002 (2002-08-01), página S156) compararon bupropion versus placebo en el tratamiento de los síntomas depresivos y en la pérdida de peso. Además, la patente de los Estados Unidos N^o 5,817,665 describe ejemplos en los que la combinación de naltrexona y un antidepresivo se usa para tratar la depresión en individuos que también son obesos o tienen antojo de dulces. Sin embargo, existe la necesidad de un método efectivo para el tratamiento del sobrepeso o la obesidad en la población de pacientes con sobrepeso u obesidad que es difícil de tratar y que sufren de depresión mayor. También existe la necesidad de un método efectivo para tratar simultáneamente la
65 depresión mayor y el sobrepeso u obesidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 [0008] En este documento se describen métodos para proporcionar terapia de pérdida de peso, particularmente para pacientes que sufren de depresión mayor. En algunas realizaciones, los métodos proporcionan inesperadamente el mismo grado de pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad que sufren depresión mayor que en pacientes con sobrepeso u obesidad que no sufren depresión mayor. En algunas realizaciones, las dosis de naltrexona y bupropión tratan inesperadamente tanto el sobrepeso como la obesidad y la depresión mayor.

10 [0009] En el presente documento se describe un método para proporcionar terapia de pérdida de peso a un paciente, que comprende: identificar a un paciente que padece un trastorno depresivo mayor, en el que el paciente también tiene sobrepeso u obesidad; y reducir el peso del paciente administrando al paciente naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la naltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en una cantidad eficaz para mejorar la actividad de pérdida de peso del bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por lo tanto, la presente invención se refiere a la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en proporcionar terapia de pérdida de peso a un paciente con sobrepeso u obesidad que padece un trastorno depresivo mayor, en donde la naltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es administrada a una dosis diaria de aproximadamente 32 mg, en donde el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis diaria de aproximadamente 360 mg, y en donde dicho uso proporciona aproximadamente la misma cantidad de pérdida de peso en un paciente con sobrepeso u obesidad que está sufriendo de un trastorno depresivo mayor como en un paciente con sobrepeso u obesidad que no padece un trastorno depresivo mayor. En ciertas realizaciones, el método comprende además reducir los síntomas de depresión en el paciente. En ciertas realizaciones, el paciente ha sido diagnosticado con un trastorno depresivo mayor utilizando la Escala de Clasificación de Depresión de Montgomery-Åsberg. En ciertas realizaciones, el paciente ha sido diagnosticado con un trastorno depresivo mayor utilizando el Inventario de sintomatología depresiva. De acuerdo con la presente descripción, el paciente opcionalmente no sufre trastorno bipolar. De acuerdo con la presente descripción, el paciente puede tener un índice de masa corporal de 25 kg/m o superior. De acuerdo con la presente descripción, el paciente puede tener un índice de masa corporal de 30 kg/m o superior. En ciertas realizaciones, el paciente tiene sobrepeso. En ciertas realizaciones, el paciente es obeso. Según la presente descripción, el paciente puede ser mujer. En ciertas realizaciones, la combinación inductora de pérdida de peso se administra al menos una vez al día. En ciertas realizaciones, la combinación inductora de pérdida de peso se administra más de una vez por día. Según la presente descripción, la combinación inductora de pérdida de peso puede administrarse durante un período de al menos 12 semanas. Según la presente descripción, la combinación inductora de pérdida de peso puede administrarse durante un período de al menos 24 semanas. En ciertas realizaciones, la naltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra antes o después del bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la naltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo están en una única forma de dosificación oral. De acuerdo con la presente descripción, la forma de dosificación oral única puede comprender además un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Según la presente descripción, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg por día. De acuerdo con la presente divulgación, la cantidad de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 500 mg por día. Según la presente descripción, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg por día; y la cantidad de bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 500 mg por día. Según la presente descripción, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 50 mg por día; y la cantidad de bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 500 mg por día. Según la presente invención, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de aproximadamente 32 mg por día; y la cantidad de bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 360 mg por día. De acuerdo con la presente descripción, la dosis diaria inicial administrada al paciente puede ser de aproximadamente 4 mg o aproximadamente 8 mg de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 90 mg del bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y la dosis diaria administrada al paciente para mantenimiento puede ser de aproximadamente 16 mg o aproximadamente 32 mg de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 360 mg del bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con la presente divulgación, la dosis diaria de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser un programa de dosificación seleccionado del grupo que consiste en 4 mg en la semana uno a 8 mg en la semana dos, 12 mg en la semana tres y 16 mg en semana cuatro y después y 8 mg en la semana uno a 16 mg en la semana dos, 24 mg en la semana tres y 32 mg en la semana cuatro y después; y la dosis diaria del bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede incrementarse de 90 mg en la semana uno a 180 mg en la semana dos, 270 mg en la semana tres y 360 mg en la semana cuatro y posteriormente. Según la presente invención, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de aproximadamente 32 mg por día; y la cantidad de bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 360 mg por día. De acuerdo con la presente descripción, el método puede comprender además ajustar la dosificación de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ambos, según sea necesario para tratar el trastorno depresivo mayor del paciente. Según la presente descripción, el método puede comprender

además ajustar la dosificación de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ambas, según sea necesario para tratar el sobrepeso u obesidad del paciente. En ciertas realizaciones, al menos una de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en una formulación de liberación sostenida. En ciertas realizaciones, cada una de la naltrexona o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y bupropión o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos está en una formulación de liberación sostenida. Según la presente descripción, el método puede comprender además administrar la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con alimentos.

[0010] En el presente documento se describe un método para proporcionar terapia de pérdida de peso a un paciente, que comprende: identificar a un paciente que padece un trastorno depresivo mayor, en el que el paciente también tiene sobrepeso u obesidad; y reducir el peso del paciente administrando al paciente naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la cantidad de naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 32 mg por día; donde la cantidad de bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 360 mg por día; y donde cada una de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en una formulación de liberación sostenida. Por lo tanto, la presente invención proporciona la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con lo anterior, en donde cada una de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es en una formulación de liberación sostenida.

[0011] Se describe aquí un método para seleccionar una terapia de pérdida de peso de entre terapias de pérdida de peso disponibles, que comprende: evaluar a un paciente para evaluar si el paciente está simultáneamente en necesidad de la terapia de la pérdida de peso y terapia de la depresión; y si es así, proporcionar al paciente una combinación eficaz de bupropión o antidepresivo inductor de la pérdida de peso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingredientes activos. Según la presente divulgación, el método comprende además proporcionar información impresa al paciente que indica que la combinación promueve la pérdida de peso y reduce los síntomas de depresión. De acuerdo con la presente divulgación, el paciente puede haber sido diagnosticado con un trastorno depresivo mayor utilizando la Escala de Clasificación de Depresión de Montgomery-Åsberg. De acuerdo con la presente divulgación, el paciente puede haber sido diagnosticado con un trastorno depresivo mayor utilizando el inventario de sintomatología depresiva. De acuerdo con la presente descripción, el paciente opcionalmente no sufre trastorno bipolar. De acuerdo con la presente descripción, el paciente puede tener un índice de masa corporal de 25 kg/m o superior. De acuerdo con la presente descripción, el paciente puede tener un índice de masa corporal de 30 kg/m o superior. Según la presente divulgación, el paciente puede tener sobrepeso. Según la presente descripción, el paciente puede ser obeso. Según la presente divulgación, el paciente puede ser mujer. De acuerdo con la presente descripción, la combinación de antidepresivos y que induce la pérdida de peso puede administrarse al menos una vez al día. De acuerdo con la presente descripción, la combinación de antidepresivos e inductores de pérdida de peso se puede administrar más de una vez al día. De acuerdo con la presente descripción, la combinación antidepresiva y que induce la pérdida de peso puede administrarse durante un período de al menos 12 semanas. De acuerdo con la presente descripción, la combinación de pérdida de peso y antidepresivos puede administrarse durante un período de al menos 24 semanas. De acuerdo con la presente descripción, la naltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede administrar antes o después del bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con la presente descripción, la naltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar en una única forma de dosificación oral. De acuerdo con la presente descripción, la forma de dosificación oral única puede comprender además un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Según la presente descripción, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg por día. De acuerdo con la presente divulgación, la cantidad de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 500 mg por día. Según la presente descripción, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg por día; y la cantidad de bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 500 mg por día. Según la presente descripción, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 50 mg por día; y la cantidad de bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 500 mg por día. Según la presente descripción, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de aproximadamente 16 mg o aproximadamente 32 mg por día; y la cantidad de bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de aproximadamente 360 mg por día. De acuerdo con la presente descripción, la dosis diaria inicial administrada al paciente puede ser de aproximadamente 4 mg o aproximadamente 8 mg de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 90 mg del bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y la dosis diaria administrada al paciente para mantenimiento puede ser de aproximadamente 16 mg o aproximadamente 32 mg de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 360 mg del bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con la presente divulgación, la dosis diaria de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser un programa de dosificación seleccionado del grupo que

consiste en 4 mg en la semana uno a 8 mg en la semana dos, 12 mg en la semana tres y 16 mg en semana cuatro y después y 8 mg en la semana uno a 16 mg en la semana dos, 24 mg en la semana tres y 32 mg en la semana cuatro y después; y la dosis diaria del bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede incrementarse de 90 mg en la semana uno a 180 mg en la semana dos, 270 mg en la semana tres y 360 mg en la semana cuatro y posteriormente. Según la presente descripción, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de aproximadamente 32 mg por día; y la cantidad de bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de aproximadamente 360 mg por día. De acuerdo con la presente descripción, el método puede comprender además ajustar la dosificación de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ambas según sea necesario para tratar el trastorno depresivo mayor del paciente. De acuerdo con la presente descripción, el método puede comprender además ajustar la dosis de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ambas, según sea necesario para tratar el sobrepeso u obesidad del paciente. De acuerdo con la presente descripción, al menos una de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar en una formulación de liberación sostenida. De acuerdo con la presente descripción, cada una de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar en una formulación de liberación sostenida. Según la presente descripción, el método puede comprender además administrar la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con alimentos.

[0012] En el presente documento se describe un método para proporcionar terapia de pérdida de peso a un paciente, que comprende: proporcionar al paciente un producto farmacológico que comprende una combinación eficaz inductora de pérdida de peso de bupropion o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingredientes activos; y proporcionar al paciente información impresa que indica que, en pacientes deprimidos, el medicamento produce una pérdida de peso y una reducción de los síntomas de depresión. De acuerdo con la presente divulgación, el paciente puede haber sido diagnosticado con un trastorno depresivo mayor utilizando la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Asberg. De acuerdo con la presente divulgación, el paciente puede haber sido diagnosticado con un trastorno depresivo mayor utilizando el inventario de sintomatología depresiva. Según la presente descripción, el paciente opcionalmente no sufre trastorno bipolar. De acuerdo con la presente descripción, el paciente puede tener un índice de masa corporal de 25 kg/m o superior. De acuerdo con la presente descripción, el paciente puede tener un índice de masa corporal de 30 kg/m o superior. Según la presente divulgación, el paciente puede tener sobrepeso. Según la presente descripción, el paciente puede ser obeso. Según la presente divulgación, el paciente puede ser mujer. De acuerdo con la presente divulgación, el medicamento puede administrarse al menos una vez al día. De acuerdo con la presente divulgación, el medicamento puede administrarse más de una vez al día. De acuerdo con la presente divulgación, el medicamento puede administrarse durante un período de al menos 12 semanas. De acuerdo con la presente divulgación, el medicamento puede administrarse durante un período de al menos 24 semanas. De acuerdo con la presente descripción, la naltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede administrar antes o después del bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con la presente descripción, la naltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar en una única forma de dosificación oral. De acuerdo con la presente descripción, la forma de dosificación oral única puede comprender además un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Según la presente descripción, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg por día. De acuerdo con la presente divulgación, la cantidad de bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 500 mg por día. Según la presente descripción, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg por día; y la cantidad de bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 500 mg por día. Según la presente descripción, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 50 mg por día; y la cantidad de bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 500 mg por día. Según la presente descripción, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de aproximadamente 16 mg o aproximadamente 32 mg por día; y la cantidad de bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de aproximadamente 360 mg por día. De acuerdo con la presente descripción, la dosis diaria inicial administrada al paciente puede ser de aproximadamente 4 mg o aproximadamente 8 mg de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 90 mg del bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y la dosis diaria administrada al paciente para mantenimiento puede ser de aproximadamente 16 mg o aproximadamente 32 mg de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 360 mg del bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con la presente divulgación, la dosis diaria de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser un programa de dosificación seleccionado del grupo que consiste en 4 mg en la semana uno a 8 mg en la semana dos, 12 mg en la semana tres y 16 mg en semana cuatro y después y 8 mg en la semana uno a 16 mg en la semana dos, 24 mg en la semana tres y 32 mg en la semana cuatro y después; y la dosis diaria del bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede incrementarse de 90 mg en la semana uno a 180 mg en la semana dos, 270 mg en la semana tres y 360 mg en la semana cuatro y posteriormente. Según la presente descripción, la cantidad de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de

la misma puede ser de aproximadamente 32 mg por día; y la cantidad de bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de aproximadamente 360 mg por día. De acuerdo con la presente descripción, el método puede comprender además ajustar la dosificación de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ambos, según sea necesario para tratar el trastorno depresivo mayor del paciente. De acuerdo con la presente descripción, el método puede comprender además ajustar la dosis de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o ambas, según sea necesario para tratar el sobrepeso u obesidad del paciente. De acuerdo con la presente descripción, al menos una de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar en una formulación de liberación sostenida. De acuerdo con la presente descripción, cada una de la naltrexona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar en una formulación de liberación sostenida. De acuerdo con la presente divulgación, el método puede comprender además administrar la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y bupropión o sal farmacéuticamente aceptable del mismo con alimentos.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN PREFERIDA

[0013] En algunas formas de realización, el uso es eficaz para reducir los síntomas de la depresión mayor. En algunas realizaciones, la reducción de los síntomas de la depresión mayor se mide mediante un cambio porcentual respecto de los síntomas iniciales antes del tratamiento. En algunas realizaciones, la reducción de los síntomas de depresión mayor se mide mediante un cambio en la puntuación de la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg. En algunas realizaciones, la reducción en los síntomas de depresión mayor se mide mediante un cambio en una puntuación del Inventario de Síntomas Depresivos-Autoinforme (IDS-SR). De acuerdo con la presente divulgación, la reducción en los síntomas de depresión mayor puede medirse mediante un cambio según lo evaluado por la escala de Impresiones-Mejoras de Clínicas Globales (CGI-I). De acuerdo con la presente descripción, la reducción de los síntomas de depresión mayor puede medirse por un cambio en la respuesta y/o tasas de remisión de los síntomas depresivos. Según la presente descripción, la reducción en los síntomas de depresión mayor es preferiblemente al menos aproximadamente 40%. De acuerdo con la presente descripción, la reducción de los síntomas de la depresión mayor puede ser, puede ser aproximadamente, al menos puede ser, al menos aproximadamente 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100%, o un rango definido por cualquier dos de los valores anteriores. De acuerdo con la presente descripción, se observa una reducción en los síntomas de depresión mayor aproximadamente a las 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48 o 52 semanas, o un rango definido por cualquiera de los dos valores anteriores.

[0014] De acuerdo con la presente descripción, el método es eficaz para promover la pérdida de peso o mitigar la ganancia de peso en un exceso de peso o individuo obeso. De acuerdo con la presente descripción, el individuo ha aumentado de peso como resultado de la depresión y/o como resultado de la administración de otro medicamento para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, de acuerdo con la presente divulgación, la causa del sobrepeso u obesidad del individuo puede ser desconocida. De acuerdo con la presente descripción, se proporciona un método para promover la pérdida de peso o mitigar el aumento de peso y reducir los síntomas de depresión mayor. De acuerdo con la presente descripción, se proporciona un método para reducir los síntomas de depresión mayor independientemente de la pérdida de peso o la mitigación del aumento de peso. De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona un método para promover la pérdida de peso o mitigar el aumento de peso independientemente de una reducción en los síntomas de depresión mayor.

[0015] De acuerdo con la presente descripción, el individuo puede tener un índice de masa corporal (IMC) de al menos 25 kg/m². De acuerdo con la presente descripción, el individuo puede tener un IMC de al menos 30 kg/m². Según la presente divulgación, el individuo tiene un IMC de al menos 40 kg/m. En algunas realizaciones, el individuo puede tener un IMC de menos de 25 kg/m, o puede desarrollar un IMC de menos de 25 kg/m durante el curso de la administración de naltrexona y bupropión. De acuerdo con la presente descripción, puede ser beneficioso para fines de salud o cosméticos mitigar el aumento de peso posterior o promover la pérdida de peso, reduciendo así el IMC aún más. Según la presente divulgación, el médico puede haber diagnosticado al individuo como sobrepeso u obesidad. De acuerdo con la presente divulgación, el individuo puede ser identificado, incluso autoidentificado, con sobrepeso u obesidad, o puede ser identificado como diagnosticado con sobrepeso u obesidad.

[0016] De acuerdo con la presente descripción, la promoción de la pérdida de peso puede ser medida por un porcentaje de cambio a partir de un peso corporal de línea de base. De acuerdo con la presente divulgación, la cantidad de pérdida de peso puede ser, puede ser aproximadamente, puede ser al menos, puede ser al menos aproximadamente 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 4%, 5 %, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 15% o más del peso corporal inicial, o un rango definido por cualquiera de los dos valores anteriores. De acuerdo con la presente divulgación, la promoción de la pérdida de peso puede medirse como una reducción en el aumento de peso en relación con la cantidad de aumento de peso que se experimenta cuando no se administra ninguno o solo uno de naltrexona y bupropión, y la cantidad de reducción en el aumento de peso puede ser, puede ser aproximadamente, puede ser al menos, puede ser al menos aproximadamente 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120% o más, o un rango definido por cualquiera de los dos valores anteriores.

[0017] De acuerdo con la presente descripción, la mitigación de la ganancia de peso se puede medir por un cambio

por ciento de un peso corporal de línea de base. De acuerdo con la presente divulgación, la cantidad de aumento de peso puede ser, puede ser aproximadamente, no puede ser más de, no puede ser más de aproximadamente 0%, 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10% o más del peso corporal inicial, o un rango definido por cualquiera de los dos valores anteriores.

5 **[0018]** De acuerdo con la presente descripción, la dosis puede ajustarse de modo que el paciente pierde peso a un ritmo de aproximadamente el 3% del peso corporal inicial cada seis meses. Sin embargo, la tasa de pérdida de peso para un paciente puede ser ajustada por el médico tratante en función de las necesidades particulares del paciente. De acuerdo con la presente descripción, la dosis puede ajustarse de modo que el paciente exhiba una reducción del 10 50% en los síntomas de depresión cada seis meses. Sin embargo, la tasa de reducción de los síntomas de depresión para un paciente también puede ser ajustada por el médico tratante en función de las necesidades particulares del paciente.

15 **[0019]** De acuerdo con la presente descripción, la mitigación de la ganancia de peso o la promoción de la pérdida de peso se puede producir por el aumento de la saciedad en el individuo. De acuerdo con la presente divulgación, la mitigación del aumento de peso o la promoción de la pérdida de peso puede ocurrir suprimiendo el apetito del individuo. De acuerdo con la presente divulgación, el individuo puede recibir asesoramiento sobre depresión o pérdida de peso, o ambos. De acuerdo con la presente descripción, el método puede comprender además un régimen de dieta y/o actividad incrementada. Según la presente divulgación, el individuo puede ser coadministrado con otro medicamento para el tratamiento de la depresión. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el individuo puede ser coadministrado con 20 venlafaxina, duloxetina o aripiprazol.

25 **[0020]** De acuerdo con la presente descripción, el tratamiento de una persona obesa que se somete a o está a punto de comenzar un periodo de tratamiento para la depresión puede resultar en una mayor atenuación de la ganancia de peso o la promoción de la pérdida de peso que el observado en el tratamiento de una persona con exceso de peso o persona de peso normal que se somete a o está a punto de comenzar el tratamiento para la depresión. De acuerdo con la presente divulgación, el tratamiento de una persona obesa sometida o a punto de comenzar un período de 30 tratamiento para la depresión puede resultar en una mayor mitigación del aumento de peso o en la promoción de la pérdida de peso que la observada cuando se trata a una persona obesa o con sobrepeso que no padece depresión con bupropión y naltrexona. De acuerdo con la presente divulgación, el tratamiento de una persona con sobrepeso sometida o a punto de comenzar un período de tratamiento para la depresión puede resultar en una mayor mitigación del aumento de peso o en la promoción de la pérdida de peso que la observada cuando se trata a una persona obesa o de peso normal sometida o a punto de comenzar el tratamiento para la depresión. De acuerdo con la presente divulgación, el tratamiento de una persona con sobrepeso sometida o a punto de comenzar un tratamiento para la 35 depresión puede dar como resultado una mayor mitigación del aumento de peso o la promoción de la pérdida de peso que la observada cuando se trata con bupropión o naltrexona a una persona obesa o con sobrepeso que no padece depresión.

40 **[0021]** De acuerdo con la presente divulgación, el tratamiento funciona igual o mejor para tratar la obesidad o el sobrepeso en una persona obesa o con sobrepeso que sufre de depresión mayor, como lo hace para una persona obesa, con sobrepeso o de peso normal que no sufre de depresión mayor. Por ejemplo, el tratamiento puede resultar en la misma pérdida de peso en una persona obesa o con sobrepeso que padece depresión que en una persona obesa o con sobrepeso que no padece depresión. De acuerdo con la presente descripción, el tratamiento puede dar como resultado una mayor pérdida de peso en una persona obesa o con sobrepeso que sufre de depresión, como lo 45 haría en una persona obesa o con sobrepeso que no sufre de depresión.

50 **[0022]** De acuerdo con la presente descripción, el tratamiento funciona tan bien o mejor para el tratamiento de la depresión en una persona obesa que sufre o con sobrepeso de depresión mayor como lo hace para una persona de peso normal que padece depresión mayor. Por ejemplo, el tratamiento puede resultar en la misma reducción en los síntomas de depresión para una persona obesa o con sobrepeso que lo haría en una persona de peso normal. De acuerdo con la presente descripción, el tratamiento puede dar como resultado una mayor reducción de los síntomas de depresión en una persona obesa o con sobrepeso que padece depresión, como lo haría en una persona de peso normal que sufre de depresión.

55 **[0023]** En algunas realizaciones, la naltrexona y bupropión son cada uno administrado una vez por día. De acuerdo con la presente descripción, la naltrexona y el bupropión se pueden dividir en dosis iguales y administrarse más de una vez al día. Según la presente descripción, la naltrexona y el bupropión pueden dividirse en dosis desiguales y administrarse más de una vez al día. De acuerdo con la presente descripción, la naltrexona y el bupropión pueden dividirse en un número diferente de dosis y pueden administrarse un número diferente de veces por día. Según la presente descripción, la dosis de una de naltrexona o bupropión puede dividirse, mientras que la dosis de la otra no. 60

[0024] En algunas realizaciones, uno o ambos de naltrexona y bupropión se administra uno, dos, tres, cuatro, o más veces por día. En algunas realizaciones, uno o ambos de naltrexona y bupropión se administran en una formulación de liberación controlada. Cualquiera o ambos compuestos se pueden administrar menos de una vez al día, por ejemplo, una vez cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días, o cada 1 o 2 semanas, o un rango definido por cualquiera de los dos valores anteriores. 65

5 [0025] La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación para combinaciones de naltrexona y bupropión descritas en el presente documento 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). Según la presente descripción, la dosis diaria de naltrexona y bupropión puede ser la misma, o la dosis diaria puede ser diferente.

10 [0026] De acuerdo con la presente descripción, la dosis diaria de naltrexona puede variar de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 4 mg a aproximadamente 32 mg, o aproximadamente 8 mg a aproximadamente 32 mg, o aproximadamente 8 mg a aproximadamente 16 mg. De acuerdo con la presente divulgación, la dosis diaria puede ser de aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 32 mg o aproximadamente 48 mg de naltrexona, o un intervalo definido por cualquiera de los dos valores anteriores. En algunas realizaciones, la dosis diaria se administra en una sola forma de dosificación oral. La selección de una dosis particular puede basarse en el peso del paciente. La selección de una dosificación particular puede basarse en la identidad, la dosificación y/o el programa de dosificación de otro compuesto coadministrado.

20 [0027] De acuerdo con la presente descripción, la dosis diaria de bupropión puede variar de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 30 mg a aproximadamente 360 mg, o aproximadamente 90 mg a aproximadamente 360 mg. De acuerdo con la presente divulgación, la dosis diaria puede ser de aproximadamente 30 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 360 mg o aproximadamente 450 mg de bupropión, o un intervalo definido por cualquiera de los dos valores anteriores. En algunas realizaciones, la dosis diaria se administra en una sola forma de dosificación oral. La selección de una dosis particular puede basarse en el peso del paciente. La selección de una dosificación particular puede basarse en la identidad, la dosificación y/o el esquema de dosificación de otro compuesto coadministrado.

25 [0028] De acuerdo con la presente descripción, al menos uno de naltrexona y bupropión se puede administrar con diferentes frecuencias durante el tratamiento. En algunos de estos casos, la frecuencia variable comprende una frecuencia disminuida con el tiempo. Por ejemplo, uno o ambos de naltrexona y bupropión se pueden administrar inicialmente más de una vez al día, seguido de la administración solo una vez al día en un momento posterior del tratamiento. En algunos casos, la dosis diaria de al menos uno de naltrexona y bupropión es consistente a pesar de la frecuencia variable de administración. Por ejemplo, de acuerdo con la presente descripción, dos tabletas de cada una de naltrexona y bupropión pueden administrarse inicialmente dos veces al día, mientras que cuatro tabletas de cada una de naltrexona y bupropión pueden administrarse una vez al día en un punto posterior del tratamiento. Alternativamente, una o dos tabletas de cada una de naltrexona y bupropión pueden administrarse en un punto posterior del tratamiento, donde una o dos tabletas tienen una dosis diaria total equivalente a las dos tabletas de naltrexona y bupropión administradas inicialmente dos veces al día.

35 [0029] De acuerdo con la presente descripción, en donde uno o ambos de naltrexona y bupropión se administran menos de una vez por día en una liberación controlada o formulación de liberación sostenida (SR), la dosis se selecciona de manera que el paciente recibe una dosis diaria que es aproximadamente lo mismo que una dosis diaria descrita aquí.

40 [0030] De acuerdo con la presente descripción, al menos uno de naltrexona o bupropión puede administrarse en consistentes dosis diarias durante todo el período de tratamiento. Al menos uno de naltrexona o bupropión puede administrarse en dosis diarias variables durante el período de tratamiento. De acuerdo con la presente descripción, las dosis diarias pueden comprender aumentar las dosis diarias con el tiempo. De acuerdo con la presente descripción, las dosificaciones diarias pueden comprender disminuir las dosificaciones diarias con el tiempo.

45 [0031] Según la presente descripción, la naltrexona y bupropión pueden administrarse individualmente. En algunas realizaciones, la naltrexona y el bupropión se administran en una única composición farmacéutica que comprende naltrexona y bupropión. En algunas realizaciones, al menos uno de naltrexona o bupropión está en una formulación de liberación sostenida o de liberación controlada. Por ejemplo, las formas de liberación sostenida de naltrexona se describen en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. 2007/0281021. De acuerdo con la presente descripción, al menos uno de naltrexona o bupropión puede administrarse con un vehículo, diluyente o excipiente fisiológicamente aceptable, o una combinación de los mismos. Ejemplos no limitativos de combinaciones de naltrexona/bupropión, formulaciones de los mismos y métodos para administrarlos se describen en las patentes de Estados Unidos números 7,375,111 y 7,462,626. Se entenderá que la referencia en el presente documento al uso o administración de combinaciones de naltrexona/bupropión incluye todos los modos de administración descritos o mencionados en este documento, que incluyen, entre otros, administración separada, administración en una forma de dosificación única, administración en forma de sales, profármacos y/o metabolitos, y/o administración en formas de liberación sostenida. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud se pueden encontrar en "Remingtons Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición, 1990.

60 [0032] De acuerdo con la presente descripción, la naltrexona se puede administrar antes al bupropion. Según la presente descripción, la naltrexona puede administrarse después del bupropión. De acuerdo con la presente descripción, la naltrexona y el bupropión pueden administrarse conjuntamente. Como se usa en el presente

documento, la administración conjunta incluye la administración en una forma de dosificación única, o formas de dosificación separadas que se administran al mismo tiempo, o casi al mismo tiempo.

5 **[0033]** De acuerdo con la presente descripción, la administración de naltrexona y bupropión se continúa durante un período de, o de alrededor de, 4, 12, 16, 20, 24, 36, 48, o 52 semanas, o de un rango definido por cualquier dos de los valores anteriores. De acuerdo con la presente descripción, la administración de naltrexona y bupropión continúa hasta que la reducción de los síntomas de depresión se establezca durante un período de, o aproximadamente, 1,2,3, 4, 5, 6 o más semanas, o un rango definido por cualquiera de los dos valores anteriores. De acuerdo con la presente divulgación, la administración de naltrexona y bupropión continúa hasta que la mitigación del aumento de peso o la promoción de la pérdida de peso se establezca durante un período de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más semanas, o un rango definido por cualquiera de los dos valores anteriores. Según la presente divulgación, la administración de naltrexona y bupropión continúa hasta que el individuo ya no necesita tratamiento para el trastorno depresivo mayor. Según la presente divulgación, la administración de naltrexona y bupropión continúa hasta que el individuo ya no necesita tratamiento para la obesidad o el sobrepeso.

15 **[0034]** Las composiciones descritas en este documento pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen uno o ambos de los ingredientes activos. El paquete puede, por ejemplo, comprender 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 un aviso asociado con el contenedor en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del medicamento para humanos administración. 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. Ejemplos no limitativos de envases y dispensadores, así como formas de dosificación oral, se describen en las publicaciones de patentes de los Estados Unidos números 2008-0110792 y 2008-0113026.

20 **[0035]** De acuerdo con la presente descripción, la forma de dosificación oral única puede comprender una pluralidad de capas. Por ejemplo, la forma de dosificación oral única puede ser una tableta de tres capas con una primera capa farmacéutica, una segunda capa farmacéutica y una capa intermedia dispuesta entre la primera y la segunda capa farmacéutica que está configurada para disolverse rápidamente in vivo. Ejemplos no limitativos de tabletas multicapa se describen en las solicitudes de patente de los Estados Unidos N^{os} 2008-0110792 y 2008-0113026.

25 **[0036]** Las instrucciones y/o información pueden estar presentes en una variedad de formas, incluida la información impresa en un medio o sustrato (por ejemplo, una pieza o piezas de papel en el que se imprime la información), medio legible por computadora (por ejemplo, disquete, CD, etc., en el que se ha grabado la información) o una dirección de sitio web a la que se puede acceder a través de Internet. La información impresa puede, por ejemplo, proporcionarse en una etiqueta asociada con un producto farmacéutico, en el envase de un producto farmacéutico, empaquetarse con un producto farmacéutico, o entregarse por separado al paciente aparte de un producto farmacéutico, o proporcionarse de manera que el paciente puede obtener la información de forma independiente (p. ej., un sitio web). La información impresa también se puede proporcionar a un cuidador médico involucrado en el tratamiento del paciente.

30 **[0037]** A lo largo de la presente descripción, cuando un compuesto particular se menciona por su nombre, por ejemplo, bupropión o naltrexona, se entiende que el alcance de la presente descripción abarca las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, amidas, metabolitos, o profármacos del compuesto llamado. Por ejemplo, en cualquiera de las realizaciones de la presente memoria, se puede usar un metabolito activo de naltrexona, por ejemplo, 6-β naltrexol, en combinación con, o en lugar de, naltrexona. En cualquiera de las realizaciones de la presente memoria, se puede usar un metabolito activo de bupropión, que incluye S,S-hidroxibupropión (es decir, radafaxina), en combinación con, o en lugar de, bupropión.

35 **[0038]** Como se usa en este documento, "mitigar" o "mitigación" del aumento de peso incluye prevenir o disminuir la cantidad de peso de ganancia asociado con la depresión o con la administración de otro tratamiento farmacológico de la depresión. La mitigación puede medirse en relación con la cantidad de aumento de peso que se experimenta típicamente cuando solo se administra una o ninguna de naltrexona o bupropión.

40 **[0039]** Como se usa en el presente documento, la "promoción" de la pérdida de peso incluye causar la pérdida de peso con relación a un peso base de referencia para al menos una porción del período de tratamiento. Esto incluye a un individuo que inicialmente gana algo de peso, pero durante el curso del tratamiento pierde peso en relación con una línea de base antes de comenzar el tratamiento, así como a individuos que recuperan una parte o todo el peso que se pierde al final del período de tratamiento. En una realización preferida, al final del período de tratamiento, el individuo ha perdido peso en relación con una línea base. De acuerdo con la presente divulgación, la mitigación del aumento de peso o la promoción de la pérdida de peso en un paciente que recibe naltrexona y bupropión puede ser

mayor que cuando no se administra ni uno o solo uno de naltrexona o bupropión, y más preferiblemente al menos un aditivo, o mejor que un aditivo o sinérgico, se logra el efecto de administrar los dos compuestos.

5 [0040] 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. Las sales farmacéuticas se pueden obtener mediante experimentación de rutina. Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen clorhidrato de bupropión, clorhidrato de radafaxina, clorhidrato de naltrexona y clorhidrato de 6- α naltrexol.

10 [0041] Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original in vivo. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración oral en mayor medida que los padres. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original, demostrar una mayor palatabilidad o ser más fácil de formular. Entre los ejemplos no limitantes de profármacos adecuados se incluyen los descritos en la publicación de patente de EE.UU. nº 2007/0117827.

15 [0042] Los expertos en la materia entenderán que se pueden realizar numerosas y diversas modificaciones sin apartarse del espíritu de la presente invención. Por lo tanto, debe entenderse claramente que las realizaciones de la presente invención descritas en el presente documento son solo ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

20 [0043] Los siguientes ejemplos no son limitantes y son meramente representativos de varios aspectos de la invención.

25 Ejemplo 1: Naltrexona y bupropion

30 [0044] A las 24 semanas de estudio de etiqueta abierta de la naltrexona de liberación sostenida (naltrexona SR) más bupropión de liberación sostenida (bupropión SR) para la depresión y la minimización de la ganancia de peso en sujetos con IMC >27 y <43 kg/m se realizó de acuerdo con el programa de aumento de dosis proporcionado en la Tabla 1. Todos los sujetos cumplieron con los criterios del DSM-IV para la depresión mayor (sin características psicóticas) y tuvieron una puntuación total IDS-SR > 26.

35 Tabla 1.

	Dosis de la mañana	Dosis de la tarde	Dosis diaria total
40 Semana 1	una tableta (8 mg de naltrexona SR + 90 mg de bupropion SR/tableta)	-	8 mg de naltrexona SR/90 mg de bupropion SR
45 Semana 2	una tableta (8 mg de naltrexona SR + 90 mg de bupropion SR/tableta)	una tableta (8 mg de naltrexona SR + 90 mg de bupropion SR/tableta)	16 mg de naltrexona SR/180 mg de bupropion SR
50 Semana 3	dos tabletas (8 mg de naltrexona SR + 90 mg de bupropion SR/tableta)	una tableta (8 mg de naltrexona SR + 90 mg de bupropion SR/tableta)	24 mg de naltrexona SR/270 mg de bupropion SR
55 Semana 4 - Adelante	dos tabletas (8 mg de naltrexona SR + 90 mg de bupropion SR/tableta)	dos tabletas (8 mg de naltrexona SR + 90 mg de bupropion SR/tableta)	32 mg de naltrexona SR/360 mg de bupropion SR

60 [0045] Los resultados primarios fueron cambio porcentual y absoluto desde la línea base en el peso corporal total y la depresión informada por el sujeto en las semanas 12 y 24. Otras medidas de eficacia fueron: cambio en circunferencia de la cintura; niveles séricos de leptina y grelina; niveles de creatinina; y seguridad y tolerabilidad. Los eventos adversos y los signos vitales (p. ej., presión arterial sistólica y diastólica y pulso) se utilizaron para controlar la seguridad y la tolerabilidad. De los 25 sujetos inscritos, todas eran mujeres, 23 eran caucásicas y la edad promedio era 47. Los 25 sujetos proporcionaron al menos una evaluación posterior al inicio y 14 y 12 de los sujetos completaron 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente.

65 [0046] Las puntuaciones totales de MADRS disminuyeron de 23,65 a 10,52 y 8,35 en las semanas 12 y 24, respectivamente. Las puntuaciones totales de IDS-SR disminuyeron de 43,20 a aproximadamente 23 y 16 en las semanas 12 y 24, respectivamente. Las tasas de respuesta de CGI-I fueron 90,0% y 95,0% en las semanas 12 y 24,

respectivamente, medido por el conjunto de análisis completo, la última observación realizada (FAS LOCF). Las tasas de remisión de CGI-I fueron de 55,0% y 70,0% en las semanas 12 y 24, respectivamente, según lo medido por FAS LOCF. El peso corporal total disminuyó en 4,42% y 5,86% en las semanas 12 y 24, respectivamente, medido por FAS LOCF, y 6,75% y 9,96% en las semanas 12 y 24, respectivamente, medido por análisis de casos observados (OC). Los eventos adversos más comunes fueron náuseas, estreñimiento, dolor de cabeza, insomnio, mareos y sofocos. En sujetos con sobrepeso u obesidad, la naltrexona más bupropión redujo los síntomas de depresión mientras previene el aumento de peso.

Ejemplo 2: Naltrexona y bupropion

[0047] Se identifican pacientes que tienen un IMC mayor de 25. Se instruye a cada paciente que tome dos tabletas de 8 mg de naltrexona (SR) dos veces al día, además de dos tabletas de 90 mg de bupropion (SR) dos veces al día.

[0048] Los pacientes son monitoreados por un período de meses. Se recomienda ajustar la dosis para que cada paciente pierda peso a una tasa de al menos aproximadamente el 3% del peso inicial y exhiba una reducción del 50% en los síntomas de depresión cada seis meses. Sin embargo, el médico tratante puede ajustar la tasa de pérdida de peso y la reducción de los síntomas de depresión para cada paciente en función de las necesidades particulares del paciente.

[0049] Si la dosis inicial no es eficaz, entonces la dosificación de uno o ambos de naltrexona y bupropión puede aumentarse. Alternativamente, si la dosis inicial da como resultado una pérdida de peso más rápida o una reducción en los síntomas de depresión que las tasas anteriores, la dosis de una o ambas de naltrexona y bupropión puede reducirse.

Ejemplo 3: Naltrexona y bupropion

[0050] En un estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego, ensayo clínico controlado con placebo, las siguientes combinaciones de fármacos se ensayaron:

Grupo 1- naltrexona (SR) 16 mg po BID + bupropion (SR) 180 mg po BID

Grupo 2- N-placebo po BID + bupropion (SR) 180 mg po BID

Grupo 3- P-placebo po BID + naltrexona (SR) 16 mg po BID

Grupo 4- N-placebo po BID + P-placebo po BID.

[0051] En cualquiera de los grupos anteriores, la dosis de naltrexona se puede administrar en dosis en el intervalo entre 5 mg y 50 mg, por ejemplo, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg y 50 mg. En cualquiera de los grupos anteriores, la dosis de bupropion puede administrarse en dosis en el rango entre 30 mg y 500 mg, por ejemplo, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg, 350 mg, 360 mg, 370 mg, 380 mg, 390 mg, 400 mg, 410 mg, 420 mg, 430 mg, 440 mg, 450 mg, 460 mg, 470 mg, 480 mg, 490 mg y 500 mg.

[0052] Los criterios de valoración primarios son cambio porcentual y absoluto desde la línea base en el peso total del cuerpo y depresión informada por el sujeto en las semanas 12 y 24. Los puntos finales secundarios incluyen cambio porcentual y absoluto desde el valor inicial en el cuerpo total de peso en las semanas 36 y 48, el cambio en la circunferencia de cintura; niveles séricos de leptina y grelina; niveles de creatinina; y seguridad y tolerabilidad. Los eventos adversos, los parámetros de laboratorio y los signos vitales se utilizan para controlar la seguridad y la tolerabilidad.

REIVINDICACIONES

- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
1. La naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el bupropión o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el suministro de terapia de pérdida de peso a un paciente con sobrepeso u obesidad que padece un trastorno depresivo mayor, en el que la naltrexona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra a diario, dosis de aproximadamente 32 mg, en donde el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis diaria de aproximadamente 360 mg, y en donde dicho uso proporciona aproximadamente la misma cantidad de pérdida de peso en un paciente con sobrepeso u obesidad que padece un trastorno depresivo mayor como en un paciente obeso o con sobrepeso que no padece un trastorno depresivo mayor.
 2. La naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los síntomas de depresión en el paciente son reducidos.
 3. La naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde el paciente ha sido diagnosticado con un trastorno depresivo mayor usando la Escala de Clasificación de Depresión de Montgomery-Asberg.
 4. La naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el paciente ha sido diagnosticado con un trastorno depresivo mayor utilizando el inventario de sintomatología depresiva.
 5. La naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el paciente tiene sobrepeso.
 6. La naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el paciente es obeso.
 7. La naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran una vez por día.
 8. La naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran más de una vez al día.
 9. La naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde al menos una de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en una formulación de liberación sostenida.
 10. La naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde cada una de la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en una formulación de liberación sostenida.
 11. La naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra antes o después del bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 12. La naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el bupropión o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo están en una forma de una sola dosis oral.