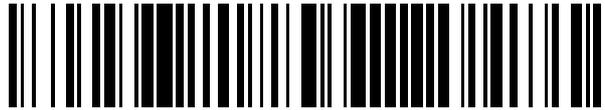


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 977**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61K 31/54** (2006.01)

**A61K 31/549** (2006.01)

**C07D 285/22** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2015 PCT/US2015/060455**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016 WO16077629**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2015 E 15859169 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020 EP 3217963**

54 Título: **Métodos para tratar sujetos con síndrome de Prader-Willi o síndrome de Smith-Magenis**

30 Prioridad:

**14.11.2014 US 201462080150 P**

**25.03.2015 US 201562138245 P**

**02.06.2015 US 201562170035 P**

**21.09.2015 US 201562221359 P**

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

**19.02.2021**

73 Titular/es:

**ESSENTIALIS, INC. (100.0%)  
203 Redwood Shores Pkwy, Ste 500  
Redwood City, CA 94065, US**

72 Inventor/es:

**COWEN, NEIL M.**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 806 977 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 para tratar sujetos con síndrome de Prader-Willi o síndrome de Smith-Magenis

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de agentes de apertura del canal ATP de potasio ( $K_{ATP}$ ) y su uso para el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones tales como el Síndrome de Prader-Willi (PWS).

Antecedentes de la invención

La siguiente descripción de los antecedentes de la invención se proporciona simplemente como una ayuda para comprender la invención y no se admite que describa o constituya la técnica anterior de la invención.

10 Los canales de potasio sensibles al ATP ( $K_{ATP}$ ) juegan un papel importante en una variedad de tejidos al acoplar el metabolismo celular a la actividad eléctrica. El canal  $K_{ATP}$  ha sido identificado como un complejo octamérico de dos proteínas no relacionadas, que se ensamblan en una estequiometría 4:4. El primero es una subunidad formadora de poros, Kir6.x, que forma un canal  $K^+$  rectificador hacia el interior; el segundo es un transportador ABC (casete de unión a ATP), también conocido como receptor de sulfonilurea (SURx) (Babenko, et al., Annu. Rev. Physiol., 60: 667-687 (1998)). La subunidad de formación de poros Kir6.x es común para muchos tipos de canales  $K_{ATP}$ , y tiene dos dominios transmembrana putativos (identificados como TM1 y TM2), que están unidos por un bucle de poro (H5). La subunidad que comprende el receptor SUR incluye múltiples dominios que abarcan la membrana y dos pliegues de unión a nucleótidos.

20 De acuerdo con su localización de tejido, los canales  $K_{ATP}$  existen en diferentes isoformas o subespecies resultantes del ensamblaje de las subunidades SUR y Kir en múltiples combinaciones. La combinación del SUR1 con las subunidades Kir6.2 (SUR1/Kir6.2) típicamente forma el adipocito y los canales  $K_{ATP}$  de tipo de células B pancreáticas, mientras que las combinaciones SUR2A/Kir6.2 y SUR2B/Kir6.2 o Kir6.1 típicamente forman los canales  $K_{ATP}$  de tipo cardíaco y de músculo liso, respectivamente (Babenko, et al., Annu. Rev. Physiol., 60: 667-687 (1998)). También hay evidencia de que el canal puede incluir subunidades Kir2.x. Esta clase de canales de potasio son inhibidos por ATP intracelular y activados por difosfatos de nucleósidos intracelulares. Tales canales de  $K_{ATP}$  enlazan el estado metabólico de las células con el potencial de la membrana plasmática y de esta manera juegan un papel clave en la regulación de la actividad celular. En la mayoría de las células excitadoras, los canales  $K_{ATP}$  se cierran bajo condiciones fisiológicas normales y se abren cuando el tejido está comprometido metabólicamente (por ejemplo, cuando la relación (ATP: ADP) falla). Esto promueve el eflujo de  $K^+$  y la hiperpolarización celular, evitando así que se abran los canales de  $Ca^{2+}$  operados por voltaje (VOC). (Prog Res Research, (2001) 31: 77-80).

30 Los agentes de apertura del canal de potasio (PCO o KCOs) (también conocidos como activadores de canales o agonistas de canales), son un grupo estructuralmente diverso de compuestos sin un farmacóforo común aparente que enlaza su capacidad para antagonizar la inhibición de los canales  $K_{ATP}$  por los nucleótidos intracelulares. El diazóxido es un PCO que estimula los canales  $K_{ATP}$  en las células  $\beta$  pancreáticas (véase Trube, et al., Pflugers Arch kEur J Physiol, 407, 493-99 (1986)). Pinacidil y chromakalim son PCOs que activan los canales de potasio sarcolemales (véase Escande, et al., Biochem Biophys Res Commun, 154, 620-625 (1988); Babenko, et al., J Biol Chem, 275 (2), 717-720 (2000)). Se ha demostrado que la capacidad de respuesta al diazóxido reside en los dominios transmembrana predichos 6<sup>o</sup> al 11<sup>o</sup> (TMD6-11) y el primer pliegue de unión a nucleótidos (NBF1) de la subunidad SUR1.

40 El diazóxido, que es un derivado de benzotiadiazina no diurético que tiene la fórmula 1,1-dióxido de 7-cloro-3-metil-2H-1,2,4-benzotiadiazina (fórmula empírica  $C_8H_7ClN_2O_2S$ ), se comercializa en tres formulaciones distintas para tratar dos indicaciones de enfermedades diferentes: 1) emergencias hipertensivas y 2) condiciones de hipoglucemia hiperinsulinémicas. Las emergencias hipertensivas se tratan con Hyperstat IV, una formulación acuosa de diazóxido para uso intravenoso, ajustada a pH 11.6 con hidróxido de sodio. Hyperstat IV se administra como una dosis en bolo en una vena periférica para tratar la hipertensión maligna o la sobredosis de sulfonilurea. En este uso, el diazóxido actúa para abrir canales de potasio en el músculo liso vascular, estabilizando el potencial de membrana al nivel de reposo y evitando la contracción del músculo liso vascular.

50 Las condiciones de hipoglucemia hiperinsulinémica se tratan con Proglycem, una versión farmacéutica oral de diazóxido útil para la administración a bebés, niños y adultos. Está disponible como una suspensión oral con sabor a menta y chocolate, que incluye 7.25% de alcohol, sorbitol, sabor a crema de chocolate, propilenglicol, silicato de aluminio y magnesio, carboximetilcelulosa de sodio, sabor a menta, benzoato de sodio, metilparabeno, ácido clorhídrico para ajustar el pH, poloxámero 188, propilparabeno y agua. El diazóxido también está disponible en cápsulas con 50 o 100 mg de diazóxido, incluidos lactosa y estearato de magnesio.

55 Se han probado varias formulaciones experimentales de diazóxido en humanos y animales. Estos incluyen una solución oral probada en estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos y una formulación en tabletas bajo desarrollo como un antihipertensivo, pero nunca comercializado (véase Calesnick, et al., J. Pharm. Sci. 54: 1277-1280 (1965); Reddy, et al., AAPS Pharm Sci Tech 4 (4): 1-98, 9 (2003); Patente U.S. No. 6,361,795).

Las formulaciones orales actuales de diazóxido se etiquetan para dosificar dos o tres veces al día a intervalos de 8 o 12 horas. La mayoría de los pacientes que reciben diazóxido se dosifican tres veces al día. Las formulaciones comerciales y experimentales de diazóxido se caracterizan por la liberación rápida del fármaco después de la ingestión con la finalización de la liberación en aproximadamente 2 horas.

- 5 Las formulaciones orales actuales de diazóxido en uso terapéutico producen una variedad de efectos secundarios adversos que incluyen dispepsia, náuseas, diarrea, retención de líquidos, edema, tasas reducidas de excreción de sodio, cloruro y ácido úrico, hiperglucemia, vómitos, dolor abdominal, íleo, taquicardia, palpitaciones y dolor de cabeza (véase el prospecto actual para el Proglycem). El tratamiento oral con diazóxido se usa en personas que padecen enfermedades graves en las que la falta de tratamiento provoca una morbilidad y mortalidad significativas. Los efectos secundarios adversos de la administración oral se toleran porque los beneficios del tratamiento son sustanciales. El perfil de efectos secundarios adversos del diazóxido oral limita la utilidad del medicamento en el tratamiento de pacientes obesos a dosis dentro del rango etiquetado de 3 a 8 mg/kg por día.

- 10 Se ha informado el efecto del diazóxido en modelos animales de diabetes y obesidad (por ejemplo, ratas Zucker obesas y delgadas). Véase por ejemplo Alemzadeh et al. (Endocrinology 133: 705-712 (1993)), Alemzadeh et al. (Metabolism 45: 334-341 (1996)), Alemzadeh et al. (Endocrinology 140: 3197-3202 (1999)), Stanridge et al. (FASEB J 14: 455-460 (2000)), Alemzadeh et al. (Med Sci Monit 10 (3): BR53-60 (2004)), Alemzadeh y Tushaus (Endocrinology 145 (12): 3476-3484 (2004)), Aizawa et al. (J de Pharma Exp Ther 275 (1): 194-199 (1995)), y Surwit et al. (Endocrinology 141: 3630-3637 (2000)).

- 15 Se ha informado el efecto del diazóxido en humanos con obesidad o diabetes. Véase, por ejemplo, Wigand and Blackard (Diabetes 28 (4): 287-291 (1979)); evaluación de diazóxido en receptores de insulina, Ratzmann et al. (Int J Obesity 7 (5): 453-458 (1983)); tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina en pacientes moderadamente obesos, Marugo et al. (Boll Spec It Biol Sper 53: 1860-1866 (1977)); dosis moderada de tratamiento con diazóxido en la pérdida de peso en pacientes obesos, Alemzadeh et al. (J Clin Endocr Metab 83: 1911-1915 (1998)); tratamiento con dosis bajas de diazóxido en la pérdida de peso en pacientes obesos hiperinsulinémicos, Guldstrand et al. (Diabetes and Metabolism 28: 448-456 (2002)); diazóxido en pacientes diabéticos obesos tipo II, Ortqvist et al. (Diabetes Care 27 (9): 2191-2197 (2004)); función de células beta medida por péptido C circulante en niños con inicio clínico de diabetes tipo 1), Bjork et al. (Diabetes Care 21 (3): 427-430 (1998)); efecto del diazóxido sobre la secreción residual de insulina en pacientes adultos con diabetes tipo I, y Qvigstad et al., (Diabetic Medicine 21: 73-76 (2004)).

- 20 La Patente U.S. No. 5,284,845 describe un método para normalizar los niveles de glucosa e insulina en sangre en un individuo que exhibe niveles normales de glucosa e insulina en sangre en ayunas y que exhibe en una prueba oral de tolerancia a la glucosa, niveles elevados de glucosa y al menos una anomalía en el nivel de insulina seleccionada del grupo que consiste de un pico de insulina retrasado, un pico de insulina exagerado y un pico de insulina elevado secundario. De acuerdo con esta referencia, el método incluye administrar diazóxido en una cantidad de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 0.8 mg/kg de peso corporal antes de cada comida en una cantidad efectiva para normalizar los niveles de glucosa e insulina en sangre.

- 25 La patente U.S. No. 6,197,765 describe la administración de diazóxido como un tratamiento para el síndrome X y las complicaciones resultantes, que incluyen hiperlipidemia, hipertensión, obesidad central, hiperinsulinemia e intolerancia alterada a la glucosa. De acuerdo con esta referencia, el diazóxido interfiere con la función del islote pancreático mediante la ablación de la secreción endógena de insulina, lo que da como resultado un estado de deficiencia de insulina y niveles altos de glucosa en sangre equivalentes a los de los pacientes diabéticos que dependen de la administración de insulina exógena para la normalización de sus niveles de glucosa en sangre.

30 La patente U.S. No. 2,986,573 describe el diazóxido y las sales de metales alcalinos para el tratamiento de la hipertensión.

35 La Patente U.S. No. 5,629,045 describe el diazóxido para la administración oftálmica tópica.

- 40 El documento WO 98/10786 describe el uso de diazóxido en el tratamiento del síndrome X, incluida la obesidad asociada al mismo.

45 La publicación de la patente U.S. No. 2003/0035106 describe compuestos que contienen diazóxido para reducir el consumo de alimentos que contienen grasas.

- 50 La publicación de la patente U.S. No. 2004/0204472 describe el uso de un inhibidor de Cox-2 más diazóxido en el tratamiento de la obesidad.

55 La publicación de la patente U.S. No. 2002/0035106 describe el uso de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  que incluyen diazóxido y sales metálicas para reducir el consumo de alimentos que contienen grasas.

Sumario de la invención

Aquí se proporcionan formulaciones farmacéuticas de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  y su uso (opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento) para el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones, incluido el

5 síndrome de Prader-Willi (PWS). Tales formulaciones se caracterizan por ser biodisponibles. Un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  como se usa en este documento tiene una o más de las siguientes propiedades: (1) abrir canales de potasio SUR1/Kir6.2; (2) unir a la subunidad SUR1 de canales  $K_{ATP}$ ; y (3) inhibir la liberación de insulina inducida por glucosa después de la administración del compuesto in vivo. Preferiblemente, los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  son agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  con las tres propiedades. Los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  como se definieron anteriormente preferiblemente tienen la estructura de compuestos de Fórmulas I-VII como se establece a continuación.

10 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se ha descubierto que uno o más agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  (opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento) son efectivos para el tratamiento de un sujeto con Síndrome de Prader-Willi (PWS), Síndrome de Smith-Magenis (SMS), y similares, y es especialmente efectivo para aumentar la masa corporal magra de tales sujetos. Por lo tanto, en un aspecto de la presente invención, se proporcionan métodos para aumentar la masa corporal magra de un sujeto que tiene el Síndrome de Prader-Willi (PWS), comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto durante al menos 4 semanas una cantidad efectiva de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  (opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento).

15 En algunas realizaciones, la masa corporal magra de dicho sujeto aumenta al menos un 1%. En algunas realizaciones, la masa corporal magra de dicho sujeto aumenta en al menos un 2%. En algunas realizaciones, la masa corporal magra de dicho sujeto aumenta al menos un 3%. En algunas realizaciones, la masa corporal magra de dicho sujeto aumenta al menos un 4%. En algunas realizaciones, la masa corporal magra de dicho sujeto aumenta al menos un 5%.

20 Además de aumentar la masa corporal magra de un sujeto, en algunas realizaciones, los métodos de la invención también reducen la hiperfagia de un sujeto. En algunas realizaciones, la hiperfagia de dicho sujeto se reduce al menos en un 10%. En algunas realizaciones, la hiperfagia de dicho sujeto se reduce al menos en un 20%. En algunas realizaciones, la hiperfagia de dicho sujeto se reduce al menos en un 30%.

25 Además de aumentar la masa corporal magra de un sujeto, en algunas realizaciones, los métodos de la invención también reducen la grasa corporal de un sujeto. En algunas realizaciones, la grasa corporal de dicho sujeto se reduce al menos en un 1%. En algunas realizaciones, la grasa corporal de dicho sujeto se reduce al menos en un 3%. En algunas realizaciones, la grasa corporal de dicho sujeto se reduce al menos en un 5%.

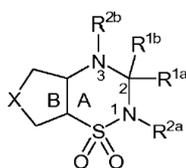
En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para aumentar la masa corporal magra de un sujeto que tiene el Síndrome de Prader-Willi (PWS),

30 en el que dicho sujeto ya está siendo tratado mediante la administración de la hormona del crecimiento, comprendiendo dicho método coadministrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  además de dicha hormona del crecimiento.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para aumentar la masa corporal magra de un sujeto que tiene el Síndrome de Prader-Willi (PWS),

35 en el que dicho sujeto ya está siendo tratado mediante la administración de una cantidad efectiva de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , comprendiendo dicho método coadministrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de hormona del crecimiento además de dicho agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ .

Los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  definidos por la Fórmula I son los siguientes:



Fórmula I

40 en la que:

$R^{1a}$  y  $R^{1b}$ , cuando est n presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino y amino sustituido;

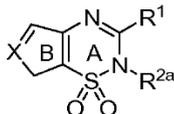
$R^{2a}$  y  $R^{2b}$ , cuando est n presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

45 X es una cadena de 1, 2 o 3 átomos, en la que cada átomo se selecciona independientemente de carbono, azufre o n trgeno, y cada átomo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi inferior sustituido, amino o amino sustituido;

en la que los anillos A y B son cada uno independientemente saturado, monoinsaturado, poliinsaturado o aromático; y todos los bioequivalentes, incluidas sales, profármacos e isómeros de los mismos.

5 En realizaciones particulares, los compuestos de Fórmula I pueden incluir un doble enlace entre cualquiera de las posiciones 1 y 2 o las posiciones 2 y 3 del Anillo A. Cuando está presente un doble enlace entre las posiciones 1 y 2 del Anillo A, R<sup>2a</sup> está ausente y uno de R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> están ausentes. Cuando hay un doble enlace entre las posiciones 2 y 3 del Anillo A, R<sup>2b</sup> está ausente y uno de R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> están ausentes. En una realización preferida, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> no son amino. En otra realización preferida, el Anillo B no incluye ningún heteroátomo.

Los agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub> definidos por la Fórmula II como subgéneros de la Fórmula I son los siguientes:



Fórmula II

10 en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino y amino sustituido;

R<sup>2a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

15 X es una cadena de 1, 2 o 3 átomos, en la que cada átomo se selecciona independientemente de carbono, azufre o nitrógeno, y cada átomo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi inferior sustituido, amino o amino sustituido;

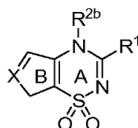
en la que el anillo B es saturado, monoinsaturado, poliinsaturado o aromático;

y todos los bioequivalentes, incluidas sales, profármacos e isómeros de los mismos.

20 En realizaciones particulares de Fórmula II, X es C(R<sup>a</sup>)C(R<sup>b</sup>), en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi inferior, sustituido alcoxi inferior, amino, sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo y similares. En realizaciones adicionales, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxi sustituido, tiol sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfinilo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfonilamino sustituido, amino sustituido, amina sustituida, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino y similares. En una realización preferida, R<sup>1</sup> no es amino. En otra realización preferida, el Anillo B no incluye ningún heteroátomo.

25

Los agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub> definidos por la Fórmula III como subgéneros de la Fórmula I son los siguientes:



Fórmula III

en la que:

30 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino y amino sustituido;

R<sup>2b</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

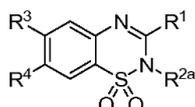
35 X es una cadena de 1, 2 o 3 átomos, en la que cada átomo se selecciona independientemente de carbono, azufre o nitrógeno, y cada átomo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi inferior sustituido, amino o amino sustituido;

en la que el anillo B es saturado, monoinsaturado, poliinsaturado o aromático;

y todos los bioequivalentes, incluidas sales, profármacos e isómeros de los mismos.

5 En realizaciones particulares de Fórmula III, X es C(R<sup>a</sup>)C(R<sup>b</sup>), en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alcoxi inferior, sustituido alcoxi inferior, amino, sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo y similares. En realizaciones adicionales, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxi sustituido, tiol sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfinilo sustituido, sulfonilo sustituido, sulfonilamino sustituido, amino sustituido, amina sustituida, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino y similares. En una realización preferida, R<sup>1</sup> no es amino. En otra realización preferida, el Anillo B no incluye ningún heteroátomo.

10 Los agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub> definidos por la Fórmula IV como subgéneros de la Fórmula I son los siguientes:



Fórmula IV

en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, amino y amino inferior sustituido;

15 R<sup>2a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino y amino sustituido;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino y amino sustituido;

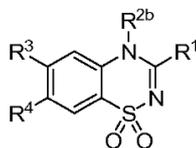
20 y todos los bioequivalentes, incluidas sales, profármacos e isómeros de los mismos.

En realizaciones particulares de Fórmula IV, R<sup>1</sup> es un alquilo inferior (preferiblemente etilo o metilo); R<sup>2a</sup> es hidrógeno; y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente halógeno.

En una realización preferida de Fórmula IV, R<sup>1</sup> no es amino.

25 En otra realización de Fórmula IV, R<sup>1</sup> es metilo; R<sup>2a</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido; y R<sup>4</sup> es cloro.

Los agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub> definidos por la Fórmula V como subgéneros de la Fórmula I son los siguientes:



Fórmula V

en la que:

30 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, amino y amino inferior sustituido;

R<sup>2b</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino y amino sustituido;

35 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino y amino sustituido;

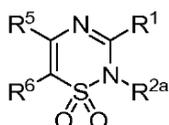
y todos los bioequivalentes, incluidas sales, profármacos e isómeros de los mismos.

En realizaciones particulares de Fórmula V, R<sup>1</sup> es un alquilo inferior (preferiblemente etilo o metilo); R<sup>2b</sup> es hidrógeno; y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente halógeno.

En una realización preferida de Fórmula V, R<sup>1</sup> no es amino.

- 5 En otra realización de Fórmula V, R<sup>1</sup> es metilo; R<sup>2b</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido; y R<sup>4</sup> es cloro.

Los agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub> definidos por la Fórmula VI son los siguientes:



Fórmula VI

- 10 en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino y amino inferior sustituido, o R<sup>1</sup> puede cooperar con R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> para formar un anillo adicional;

R<sup>2a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

- 15 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, sulfonilo, aminosulfonilo y sulfonilamino, o R<sup>5</sup> puede cooperar con R<sup>1</sup> o R<sup>6</sup> para formar un anillo adicional;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, sulfonilo, aminosulfonilo y sulfonilamino, o R<sup>6</sup> puede cooperar con R<sup>1</sup> o R<sup>5</sup> para formar un anillo adicional;

- 20 en la que el anillo formado por la cooperación de R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup>, o R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup>, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es saturado, monoinsaturado, poliinsaturado o aromático;

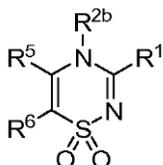
en la que el anillo formado por la cooperación de R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup>, o R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup>, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, sulfonilo, aminosulfonilo o sulfonilamino;

- 25 y todos los bioequivalentes, incluidas sales, profármacos e isómeros de los mismos.

En una realización preferida, R<sup>1</sup> no es un sustituyente amino.

En otra realización de Fórmula VI, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se combinan para formar un anillo de 6 miembros. En otra realización, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se combinan para formar un anillo de 6 miembros en el que está presente al menos un nitrógeno. Preferiblemente, el anillo formado por R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no incluye ningún heteroátomo.

- 30 Los agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub> definidos por la Fórmula VII son los siguientes:



Fórmula VII

en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino y amino inferior sustituido, o R<sup>1</sup> puede cooperar con R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> para formar un anillo adicional;

R<sup>2b</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, sulfonilo, aminosulfonilo y sulfonilamino, o R<sup>5</sup> puede cooperar con R<sup>1</sup> o R<sup>6</sup> para formar un anillo adicional;

- 5 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, sulfonilo, aminosulfonilo y sulfonilamino, o R<sup>6</sup> puede cooperar con R<sup>1</sup> o R<sup>5</sup> para formar un anillo adicional;

en la que el anillo formado por la cooperación de R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup>, o R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup>, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es saturado, monoinsaturado, poliinsaturado o aromático;

- 10 en la que el anillo formado por la cooperación de R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup>, o R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup>, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, amino, amino sustituido, sulfonilo, aminosulfonilo o sulfonilamino;

y todos los bioequivalentes, incluidas sales, profármacos e isómeros de los mismos.

En una realización preferida, R<sup>1</sup> no es un sustituyente amino.

- 15 En otra realización de Fórmula VI, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se combinan para formar un anillo de 6 miembros. En otra realización, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se combinan para formar un anillo de 6 miembros en el que está presente al menos un nitrógeno. Preferiblemente, el anillo formado por R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no incluye ningún heteroátomo.

- 20 A menos que se indique otra cosa, la referencia en esta solicitud a los agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub> debe entenderse que se refiere al abridor o agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub> que tienen una o más y preferiblemente las tres propiedades siguientes: (1) abrir canales de potasio SUR1/Kir6.2; (2) unir a la subunidad SUR1 de canales K<sub>ATP</sub>; y (3) inhibir la liberación de insulina inducida por glucosa después de la administración del compuesto in vivo. Tales agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub> tienen preferiblemente la estructura de cualquiera de los compuestos de Fórmulas I-VII, o más preferiblemente Fórmulas I-VII en las que R<sup>1</sup> no es amino y también donde el anillo B o su equivalente no incluye ningún heteroátomo, o más preferiblemente, ninguno de los compuestos de Fórmulas II o III, o más preferiblemente, cualquiera de los compuestos de Fórmulas II o III donde R<sup>1</sup> no es amino y también donde el anillo B o su equivalente no incluye ningún heteroátomo, o más preferiblemente, la estructura es diazóxido. También se contemplan variantes estructurales o bioequivalentes de los compuestos de cualquiera de las fórmulas I-VII, tales como derivados, sales, profármacos o isómeros. Otros agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub> que se contemplan para su uso en este documento incluyen BPDZ62, BPDZ 73, NN414, BPDZ 154.

- 30 El análisis in vitro de la liberación de insulina inducida por glucosa a través de los agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub> se puede determinar usando islotes de rata como lo proporcionan De Tullio, et al., J. Med. Chem., 46: 3342-3353 (2003) o mediante el uso de islotes humanos según lo provisto por Björklund, et al., Diabetes, 49: 1840-1848 (2000).

- 35 En el presente documento se proporcionan formulaciones, tales como formulaciones farmacéuticas de liberación controlada, de agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub> y bioequivalentes de los mismos. En una realización, las formulaciones de liberación controlada se formulan para administración oral. Tales formulaciones contienen una dosis de administración única entre 10 y 100 mg, entre 25 y 100 mg, entre 100 y 200 mg, entre 200 y 300 mg, entre 300 y 500 mg o entre 500 y 2000 mg de los agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub>. En ciertas realizaciones, la dosificación de los agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub> contenidos en una formulación puede determinarse con base en el peso del paciente para el que se va a administrar, es decir, la formulación puede contener una dosis de administración única entre 0,1-20 mg de el agente de apertura del canal K<sub>ATP</sub> por kg de peso corporal del paciente, o entre 0,1-0,5 mg del agente de apertura del canal K<sub>ATP</sub> por kg de peso corporal del paciente; o entre 0,5-1 mg del agente de apertura del canal K<sub>ATP</sub> por kg del peso corporal del paciente; o entre 1-2 mg del agente de apertura del canal K<sub>ATP</sub> por kg del peso corporal del paciente, o entre 2-5 mg del agente de apertura del canal K<sub>ATP</sub> por kg del peso corporal del paciente, o entre 5-10 mg del agente de apertura del canal K<sub>ATP</sub> por kg del peso corporal del paciente, o entre 10-15 mg del agente de apertura del canal K<sub>ATP</sub> por kg del peso corporal del paciente, o entre 15-20 mg del agente de apertura del canal K<sub>ATP</sub> por kg del peso corporal del paciente.

- 40 También se proporcionan en el presente documento formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen agentes de apertura del canal K<sub>ATP</sub> obtenidos por al menos uno de los siguientes: (a) reducción del tamaño de partícula que implica trituración, secado por aspersion u otras técnicas de micronización, (b) uso de una sal farmacéutica del agente de apertura del canal K<sub>ATP</sub>, (c) uso de una resina de intercambio iónico, (d) uso de complejos de inclusión, por ejemplo ciclodextrina, (e) compactación del agente de apertura del canal K<sub>ATP</sub> con un agente solubilizante que incluye una hipromelosa de baja viscosidad, metilcelulosa de baja viscosidad o un excipiente que funciona de manera similar o combinaciones de los mismos, (f) asociando el agente de apertura del canal K<sub>ATP</sub> con una sal antes de la formulación, (g) uso de una dispersión sólida del agente de apertura del canal K<sub>ATP</sub>, (h) uso de un sistema autoemulsionante, (i) adición de uno o más surfactantes para la formulación, (j) uso de nanopartículas, o (k) combinaciones de estas metodologías.

Además se proporcionan en el presente documento formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  que incluyen al menos un componente que inhibe sustancialmente la liberación del activador de canales  $K_{ATP}$  desde la formulación hasta después del tránsito gástrico. Como se usa en el presente documento, "inhibe sustancialmente" significa menos del 15% de liberación, más preferiblemente al menos menos del 10% de liberación, o más preferiblemente al menos menos del 5% de liberación del fármaco desde la formulación durante el transporte gástrico. La liberación se puede medir en un ensayo de disolución gástrica in vitro con base en USP estándar en un aparato de disolución calibrado (véase, por ejemplo, U.S. Pharmacopeia, Capítulo 711 (2005)).

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas orales de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  que incluyen al menos un componente que inhibe sustancialmente la liberación del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  desde la formulación hasta después del tránsito gástrico. La inhibición sustancial de la liberación del fármaco durante el tránsito gástrico se logra mediante la inclusión de un componente en la formulación seleccionada del grupo que consiste en: (a) un polímero o copolímero sensible al pH aplicado como un recubrimiento de compresión en una tableta, (b) un polímero o copolímero sensible al pH aplicado como una película delgada en una tableta, (c) un polímero o copolímero sensible al pH aplicado como una película delgada a un sistema de encapsulación, (d) un polímero o copolímero sensible al pH aplicado a micropartículas encapsuladas, (e) un polímero o copolímero no acuoso soluble aplicado como recubrimiento de compresión en una tableta, (f) un polímero o copolímero no acuoso soluble aplicado como una película delgada en una tableta, (g) un polímero soluble no acuoso aplicado como una película delgada a un sistema de encapsulación, (h) un polímero soluble no acuoso aplicado a micropartículas, (i) incorporación de la formulación en un sistema de bomba osmótica, (j) uso de sistemas controlados por resinas de intercambio iónico y (k) combinaciones de estas metodologías, en las que el polímero o copolímero sensible al pH es resistente a la degradación bajo condiciones ácidas.

También se proporcionan en el presente documento formulaciones farmacéuticas de liberación controlada de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , en donde la formulación incluye al menos un componente que contribuye a la liberación sostenida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  durante un período de 2-4 horas después de la administración, o durante un período de 4-8 horas después de la administración, o durante un período de más de 8-24 horas después de la administración. Estas formulaciones se caracterizan por tener uno de los siguientes componentes: (a) un recubrimiento polimérico sensible al pH, (b) un recubrimiento de hidrogel, (c) un recubrimiento de película que controla la tasa de difusión del fármaco desde una matriz recubierta, (d) una matriz erosionable que controla la tasa de liberación del fármaco, (e) pellas, gránulos o micropartículas recubiertas de polímero de fármaco que pueden ser adicionalmente encapsuladas o comprimidas en una tableta, (f) un sistema de bomba osmótica que contiene el fármaco, (g) una forma de tableta comprimida recubierta del fármaco, o (h) combinaciones de estas metodologías.

Como se usa en el presente documento, una matriz erosionable es el núcleo de una formulación en tableta que, tras la exposición a un entorno acuoso, comienza un proceso de desintegración que facilita la liberación del fármaco desde la matriz. La tasa de liberación del fármaco desde la tableta está controlada tanto por la solubilidad del fármaco como por la tasa de desintegración de la matriz.

Las formulaciones anteriores pueden comprender además uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales (distintos de los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ ) útiles para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en obesidad, prediabetes, diabetes, hipertensión, depresión, colesterol elevado, retención de líquidos, otras comorbilidades asociadas a la obesidad, lesiones isquémicas y de reperfusión, epilepsia, esquizofrenia, manía u otras enfermedades psiquiátricas.

Además se proporciona una formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  en la que la administración a un individuo obeso, con sobrepeso o propenso a la obesidad da como resultado al menos uno de los siguientes: (a) inhibición de la secreción de insulina en ayunas (b) inhibición de la secreción de insulina estimulada, (c) elevación del gasto energético, (d) elevación de la beta oxidación de la grasa, (e) inhibición de la hiperfagia durante aproximadamente 24 horas, o (f) aumento de la masa corporal magra.

Adicionalmente se proporciona una formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  en la que la administración a un individuo obeso, con sobrepeso o propenso a la obesidad da como resultado al menos uno de los siguientes: (a) inhibición de la secreción de insulina en ayunas (b) inhibición de la secreción de insulina estimulada por glucosa, (c) elevación del gasto energético, (d) elevación de la beta oxidación de la grasa, (e) inhibición de la hiperfagia durante aproximadamente 18 horas, o (f) aumento de la masa corporal magra.

Aún adicionalmente se proporciona una formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  el cual tras la administración a un individuo obeso, con sobrepeso o propenso a la obesidad da como resultado al menos uno de los siguientes: (a) inhibición de la secreción de insulina en ayunas (b) inhibición de la secreción de insulina estimulada por glucosa, (c) elevación del gasto energético, (d) elevación de la beta oxidación de la grasa, (e) inhibición de la hiperfagia durante aproximadamente 24 horas, o (f) aumento de la masa corporal magra.

Adicionalmente, se proporciona una formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  el cual tras la administración a un individuo obeso, con sobrepeso o propenso a la obesidad da como resultado al menos uno de los siguientes: (a) inhibición de la secreción de insulina en ayunas (b) inhibición de la

secreción de insulina estimulada por glucosa, (c) elevación del gasto energético, (d) elevación de la beta oxidación de la grasa, (e) inhibición de la hiperfagia durante aproximadamente 18 horas, o (f) aumento de la masa corporal magra.

5 Aquí se proporciona un método para tratar la hipoglucemia, comprendiendo el método administrar oralmente una formulación de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento.

10 Además, se proporciona aquí un método para tratar las comorbilidades asociadas con la obesidad en un individuo obeso, con sobrepeso o propenso a la obesidad, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , o una formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento. En una realización preferida, la administración no es más de dos veces por 24 horas, o una vez por 24 horas.

15 Aún además se proporciona aquí un método para lograr la pérdida de peso en un individuo obeso, con sobrepeso o propenso a la obesidad, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  o formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento. En una realización preferida, la administración no es más de dos veces por 24 horas, o una vez por 24 horas. La dosificación diaria administrada está preferiblemente entre 50 y 180 mg. En ciertas realizaciones, el individuo obeso tiene un índice de masa corporal mayor que 30 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 35 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 40 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 50 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 60 kg/m<sup>2</sup> en el momento en que comienza el método.

20 También se proporciona un método para mantener una pérdida de peso en un individuo obeso, con sobrepeso o propenso a la obesidad, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  o formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento. Es preferible mantener el peso en un individuo obeso una vez que se ha producido una pérdida de peso, cuando la alternativa es que recupere el peso. En una realización preferida, la administración no es más de dos veces por 24 horas, o una vez por 24 horas.

25 Además, se proporciona un método para elevar el gasto de energía en un individuo con sobrepeso, obeso o propenso a la obesidad, comprendiendo el método administrar una cantidad efectiva de una forma de dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  o una formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento. En una realización preferida, la administración no es más de dos veces por 24 horas, o una vez por 24 horas. En ciertas realizaciones, el individuo tiene un índice de masa corporal mayor que 20 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 25 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 30 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 35 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 40 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 50 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 60 kg/m<sup>2</sup> en el momento en que comienza el método.

35 Además, se proporciona un método para elevar la beta oxidación de grasa en un individuo con sobrepeso, obeso propenso a la obesidad, comprendiendo el método administrar una cantidad efectiva de una forma de dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  o una formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento. En una realización preferida, la administración no es más de dos veces por 24 horas, o una vez por 24 horas. En ciertas realizaciones, el individuo tiene un índice de masa corporal mayor que 20 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 25 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 30 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 35 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 40 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 50 kg/m<sup>2</sup>, o mayor que 60 kg/m<sup>2</sup> en el momento en que comienza el método.

40 Aún además se proporciona un método para reducir la grasa visceral en un individuo con sobrepeso, obeso o propenso a la obesidad, comprendiendo el método administrar una cantidad efectiva de una forma de dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  o una formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento. En una realización preferida, la administración no es más de dos veces por 24 horas, o una vez por 24 horas.

45 Todavía además se proporciona un método para retrasar o prevenir la transición a la diabetes de un individuo prediabético que comprende administrar una cantidad efectiva de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  o una formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento. En una realización preferida, la administración no es más de dos veces por 24 horas, o una vez por 24 horas.

50 Además, se proporciona un método para restaurar la tolerancia normal a la glucosa en un individuo prediabético que comprende administrar una cantidad efectiva de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  o una formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento. En una realización preferida, la administración no es más de dos veces por 24 horas, o una vez por 24 horas.

55 Además, se proporciona un método para restaurar la tolerancia normal a la glucosa en un individuo diabético que comprende administrar una cantidad efectiva de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  o una formulación farmacéutica

de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento. En una realización preferida, la administración no es más de dos veces por 24 horas, o una vez por 24 horas.

5 Todavía además se proporciona un método para retrasar o prevenir la progresión de la diabetes en un individuo que comprende administrar una cantidad efectiva de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  o una formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento. En una realización preferida, la administración no es más de dos veces por 24 horas, o una vez por 24 horas.

10 También se proporciona un método para prevenir o tratar el aumento de peso, la tolerancia alterada a la glucosa o la dislipidemia asociada con el uso de antipsicóticos para el tratamiento de pacientes que comprende la coadministración de una cantidad efectiva de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  o una formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento. En una realización preferida, la administración no es más de dos veces por 24 horas, o una vez por 24 horas.

15 Además se proporciona un método para aumentar la masa corporal magra en un paciente con síndrome de Prader-Willi, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  (opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento) o una formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  (opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento). En una realización preferida, la administración no es más de dos veces por 24 horas, o una vez por 24 horas.

20 Todavía además se proporciona un método para tratar la obesidad o los triglicéridos elevados en un paciente que padece hiperlipoproteinemia tipo I, tipo II, tipo III o tipo IV que comprende administrar una cantidad efectiva de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  o formulación farmacéutica de liberación controlada de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento. En una realización preferida, la administración no es más de dos veces por 24 horas, o una vez por 24 horas.

25 También se proporciona un método para reducir la incidencia de efectos adversos de la administración de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  en el tratamiento de enfermedades de un sujeto logrado por cualquiera de los siguientes: (a) uso de una forma de dosificación que en la administración reduce la  $C_{máx}$  en relación con el Proglycem suspensión oral actual o productos de cápsulas con el fin de reducir la incidencia de efectos secundarios adversos que están asociados con los niveles pico de fármacos, (b) uso de una forma de dosificación que retrasa la liberación hasta que se completa el tránsito gástrico con el fin de reducir la incidencia de efectos secundarios adversos que están asociados con la liberación del fármaco en el estómago, (c) iniciar la dosificación a niveles subterapéuticos y de forma gradual aumentando la dosis diariamente hasta que se alcanza la dosis terapéutica en donde el número de etapas es de 2 a 10 para reducir la incidencia de efectos secundarios adversos que ocurren de manera transitoria al inicio del tratamiento, (d) uso de la dosis efectiva más baja para lograr el efecto terapéutico deseado con el fin de reducir la incidencia de los efectos secundarios adversos que dependen de la dosis, o (e) optimizar el momento de la administración de la dosis dentro del día y en relación con las comidas.

30

35

Además se proporciona un método para prevenir el aumento de peso, dislipidemia o tolerancia alterada a la glucosa en un sujeto tratado con un fármaco antipsicótico, comprendiendo el método administrar una formulación farmacéutica de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento.

40 Aún además se proporciona un método para tratar el aumento de peso, la dislipidemia o la tolerancia alterada a la glucosa en un sujeto tratado con un fármaco antipsicótico, comprendiendo el método administrar una formulación farmacéutica de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento.

También se proporciona un método para tratar enfermedades caracterizadas por obesidad, hiperfagia, dislipidemia o disminución del gasto de energía que incluye (a) Síndrome de Prader Willi, comprendiendo dicho método administrar una formulación farmacéutica de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento.

45

Además se proporciona una formulación farmacéutica de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  que comprende además un agente farmacéuticamente activo distinto del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ . En esta formulación, el otro agente farmacéuticamente activo es un agente útil para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en obesidad, prediabetes, diabetes, hipertensión, depresión, colesterol elevado, retención de líquidos u otras comorbilidades asociadas a la obesidad, isquemia y reperusión. lesión, epilepsia, esquizofrenia, manía y otras afecciones psicóticas.

50

Las formulaciones que contienen agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  descritos en este documento proporcionan un cumplimiento, eficacia y seguridad mejorados, y para coformulaciones con otros agentes. Se incluyen coformulaciones de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  con uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales que tienen actividades u objetivos complementarios o similares. Otros agentes farmacéuticos activos que se pueden combinar con los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  para tratar la obesidad o para mantener la pérdida de peso en un individuo propenso a la obesidad incluyen, pero no se limitan a: sibutramina, orlistat, fentermina, rimonabant, un diurético, un antiepiléptico u otro producto farmacéutico. activo cuya utilidad terapéutica incluye la pérdida de peso. Es

55

5 preferible mantener el peso en una persona obesa una vez que se ha producido una pérdida de peso, cuando la alternativa es que recupere el peso. Otros agentes farmacéuticamente activos que pueden combinarse con los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  para tratar la diabetes tipo II o prediabetes incluyen acarbosa, miglitol, metformina, repaglinida, nateglinida, rosiglitazona, proglitazona, ramipril, metaglidaseño o cualquier otro farmacéutico activo que mejore la sensibilidad a la insulina o la utilización de glucosa o el control glucémico donde el modo de acción no es la secreción de insulina mejorada. Otros agentes farmacéuticos activos que se pueden combinar con los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  para tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad incluyen un fármaco activo utilizado para reducir el colesterol, un fármaco activo que se usa para bajar la presión arterial, un fármaco antiinflamatorio que no es un inhibidor de la cox-2, un fármaco que es un antidepresivo, un fármaco que se usa para tratar la incontinencia urinaria u otro fármaco que se usa habitualmente para tratar afecciones de la enfermedad para tratar afecciones de la enfermedad cuya incidencia es elevada en pacientes con sobrepeso u obesidad en comparación con individuos de peso normal, que incluyen, pero no se limitan a, fármacos para tratar la aterosclerosis, osteoartritis, hernia discal, degeneración de rodillas y caderas, cánceres de mama, endometrio, cérvix, colon, leucemia y de próstata, hiperlipidemia, asma/enfermedad reactiva de las vías respiratorias, cálculos biliares, GERD, apnea obstructiva del sueño, síndrome de hipoventilación por obesidad, hernias ventrales recurrentes, irregularidad menstrual, infertilidad y similares.

15 En el presente contexto, el término "terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" indica que los materiales o la cantidad de material es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o afección médica, y/o prolongar la supervivencia del sujeto que se va a tratar.

20 El término "farmacéuticamente aceptable" indica que el material identificado no tiene propiedades que causarían que un médico razonablemente prudente evite la administración del material a un paciente, teniendo en cuenta la enfermedad o las condiciones a tratar y la ruta respectiva de administración. Por ejemplo, se requiere comúnmente que dicho material sea esencialmente estéril, por ejemplo, para inyectables.

25 Como se usa en el presente documento, el término "composición" se refiere a una formulación adecuada para la administración a un sujeto animal pretendido con fines terapéuticos; Las formulaciones de ejemplo contienen al menos un compuesto farmacéuticamente activo y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Otros términos como se usan en este documento se definen a continuación.

Adipocito: una célula de tejido conectivo animal especializada para la síntesis y almacenamiento de grasa.

30 Agonista: un compuesto químico que tiene afinidad para y estimula la actividad fisiológica en los receptores celulares normalmente estimulados por sustancias de origen natural, lo que desencadena una respuesta bioquímica. Un agonista de un receptor también puede considerarse un activador del receptor.

Aproximadamente: se utiliza aquí para significar en términos cuantitativos más o menos 10%.

Tejido adiposo: tejido compuesto principalmente de adipocitos.

Adolescente: una persona entre 10 y 19 años de edad.

35 Adiponectina: una hormona proteica producida y secretada exclusivamente por adipocitos que regula el metabolismo de los lípidos y la glucosa. La adiponectina influye en la respuesta del cuerpo a la insulina. La adiponectina también tiene efectos antiinflamatorios en las células que recubren las paredes de los vasos sanguíneos.

40 Mejora de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de una composición farmacéutica particular: se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria que pueda atribuirse o asociarse con la administración de la composición.

Análogo: un compuesto que se parece a otro en estructura pero que difiere en al menos un átomo.

Antagonista: una sustancia que tiende a anular la acción de otro, como un fármaco que se une a un receptor celular sin provocar una respuesta biológica.

45 Placa aterosclerótica: una acumulación de colesterol y material graso dentro de un vaso sanguíneo debido a los efectos de la aterosclerosis

Cirugía bariátrica: un rango de procedimientos quirúrgicos que están diseñados para ayudar en el manejo o tratamiento de la obesidad y las enfermedades relacionadas.

Reposo de células beta: colocar temporalmente las células beta en una condición en la que hay un estrés metabólico reducido debido a la secreción suprimida de insulina.

50 Bilaminado: un componente de una forma de dosificación farmacéutica que consiste en la laminación de dos materiales distintos.

- 5 Biodisponibilidad: se refiere a la cantidad o extensión de sustancia terapéuticamente activa que se libera del producto farmacológico y está disponible en el cuerpo en el sitio previsto de acción farmacológica. La cantidad o extensión del fármaco liberado se puede establecer mediante los parámetros farmacocinéticos, tales como el área bajo la curva (AUC) tiempo-concentración del fármaco en sangre o plasma y el pico de concentración en sangre o plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) del fármaco.
- 10 Bioequivalente: dos formulaciones de la misma sustancia activa son bioequivalentes cuando no hay una diferencia significativa en la tasa y el grado en que la sustancia activa está disponible en el sitio de acción del fármaco cuando se administra a la misma dosis molar bajo condiciones similares. La "formulación" en esta definición puede incluir la base libre de la sustancia activa o diferentes sales de la sustancia activa. La bioequivalencia se puede demostrar a través de varios métodos in vivo e in vitro. Estos métodos, en orden descendente de preferencia, incluyen estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos e in vitro. En particular, la bioequivalencia se demuestra usando medidas farmacocinéticas tales como el área bajo la curva (AUC) tiempo-concentración del fármaco en sangre o plasma y el pico de concentración en sangre o plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) del fármaco, usando criterios estadísticos.
- 15 Receptor cannabinoide: Receptores en el sistema endocannabinoide (EC) asociados con la ingesta de dependencia de alimentos y tabaco. El bloqueo del receptor de cannabinoides puede reducir la dependencia del tabaco y el ansia de comida.
- Combinación: se refiere a cualquier asociación entre o en medio de dos o más ítems. La combinación puede ser dos o más ítems separados, tal como dos composiciones o dos colecciones. Puede ser una mezcla de los mismos, tales como una mezcla única de los dos o más ítems, o cualquier variación de los mismos.
- 20 Composición: se refiere a cualquier mezcla. Puede ser una solución, una suspensión, líquido, polvo, una pasta, acuosa, no acuosa o cualquier combinación de las mismas.
- Tableta de compresión: tableta formada por el ejercicio de presión a un volumen de matriz de tableta en un troquel.
- Tableta recubierta por compresión: una tableta formada por la adición de un recubrimiento por compresión a un núcleo comprimido que contiene el activo farmacéutico.
- 25 Derivado: una sustancia química derivada de otra sustancia por modificación o sustitución.
- Dosificación diaria: la cantidad total de un fármaco tomado en un período de 24 horas, ya sea que se tome como una dosis única o en dosis múltiples.
- Diazóxido: 1,1 dióxido de 7-cloro-3-metil-2-H-1,2,4-benzotiadiazina con la fórmula empírica  $C_8H_7ClN_2O_2S$  y un peso molecular de 230.7.
- 30 Sistema de encapsulación: una característica estructural que contiene fármacos dentro, tales como una cápsula farmacéutica. Un gel en el que se incorpora el fármaco también se considera un sistema de encapsulación.
- Cantidad equivalente: una cantidad de un derivado de un fármaco que en ensayos o tras la administración a un sujeto produce un efecto igual a una cantidad definida del fármaco no derivado.
- 35 Ácido graso sintasa: la enzima central de un complejo multienzimático que cataliza la formación de palmitato a partir de acetilcoenzima A, malonilcoenzima A y NADPH.
- Lipasa gástrica: una enzima secretada en el tracto gastrointestinal que cataliza la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta.
- Deslizante: un componente inactivo de una formulación farmacéutica que evita el apelmazamiento de la matriz durante las etapas de procesamiento.
- 40 Hormona de crecimiento: también conocida como somatotropina o somatropina, es una hormona peptídica que estimula el crecimiento, la reproducción celular y la regeneración en humanos y otros animales. Es un tipo de mitógeno que es específico solo para ciertos tipos de células. La hormona del crecimiento es un polipéptido de cadena única de 191 aminoácidos que las células somatotrópicas sintetizan, almacenan y secretan dentro de las alas laterales de la glándula pituitaria anterior. La GH es una hormona del estrés que aumenta la concentración de glucosa y ácidos grasos libres. También estimula la producción de IGF-1.
- 45 Hiperinsulemia: niveles de insulina en sangre excesivamente altos, que se diferencian del hiperinsulinismo, secreción excesiva de insulina por los islotes pancreáticos. La hiperinsulinemia puede ser el resultado de una variedad de afecciones, tales como la obesidad y el embarazo.
- Hiperinsulinismo: secreción excesiva de insulina por los islotes pancreáticos.
- 50 Hiperlipidemia: un término general para las concentraciones elevadas de cualquiera o todos los lípidos en el plasma, tales como el colesterol, los triglicéridos y las lipoproteínas.

Hiperfagia: ingestión de una cantidad de comida mayor que la óptima.

Ingrediente de una composición farmacéutica: se refiere a uno o más materiales utilizados en la fabricación de una composición farmacéutica. Ingrediente puede referirse a un ingrediente activo (un agente) u otros materiales en las composiciones. Los ingredientes pueden incluir agua y otros solventes, sales, reguladores, surfactantes, agua, solventes no acuosos y saborizantes.

5

IGF-1, también llamada somatomedina C, es una proteína que en los humanos está codificada por el gen IGF1. IGF-1 es una hormona similar en estructura molecular a la insulina. Desempeña un papel importante en el crecimiento infantil y continúa teniendo efectos anabólicos en adultos. IGF-1 consta de 70 aminoácidos en una sola cadena con tres puentes disulfuro intramoleculares, y tiene un peso molecular de 7,649 daltons.

10 Resistencia a la insulina: una condición en la cual los tejidos del cuerpo disminuyen en su respuesta a la insulina.

Lesión isquémica: lesión en el tejido que resulta de un bajo nivel de oxígeno, usualmente debido a la obstrucción del suministro de sangre arterial o al flujo sanguíneo inadecuado que conduce a la hipoxia en el tejido.

Cetoacidosis: acidosis acompañada de la acumulación de cuerpos cetónicos (cetosis) en los tejidos y fluidos corporales, como en la acidosis diabética.

15 Kit: se refiere a una combinación empaquetada. Una combinación empaquetada puede incluir opcionalmente una etiqueta o etiquetas, instrucciones y/o reactivos para uso con la combinación.

Kir: Poro que forma la subunidad del canal  $K_{ATP}$ . También conocido como la subunidad rectificadora hacia el interior del canal  $K_{ATP}$ . Típicamente existe como Kir6.x y con poca frecuencia como subespecie Kir2.x.

20 Canal  $K_{ATP}$ : un canal de iones de potasio sensible al ATP a través de la membrana celular formado por la asociación de 4 copias de un receptor de sulfonilurea y 4 copias de una subunidad Kir que forma poros. Agonizar el canal puede conducir a la hiperpolarización de la membrana.

Masa corporal magra: La masa corporal magra es un componente de la composición corporal, que se calcula restando el peso de la grasa corporal del peso corporal total: el peso corporal total es magro más grasa. En ecuaciones:

Masa Corporal Magra igual a Peso Corporal menos Grasa Corporal ( $LBM = BW - BF$ )

Masa Corporal Magra más Grasa Corporal igual a Peso Corporal ( $LBM + BF = BW$ )

25 El porcentaje de masa corporal total que es magro usualmente no se califica - típicamente sería 60-90%. En cambio, el porcentaje de grasa corporal, que es el complemento, se calcula y típicamente es del 10-40%. La masa corporal magra (LBM) se ha descrito como un índice superior al peso corporal total para prescribir niveles adecuados de medicamentos y para evaluar trastornos metabólicos, ya que la grasa corporal es menos relevante para el metabolismo.

30 Leptina: Producto (16 kD) del locus ob (obesidad). Se encuentra en el plasma de los mamíferos y ejerce una acción hormonal, lo que reduce la absorción de alimentos y aumenta el gasto de energía.

Lipogénesis: la generación de nuevos lípidos, principalmente triacilglicéridos. Depende de la acción de múltiples enzimas distintas y moléculas de transporte.

Lipólisis: la descomposición de la grasa por la acción coordinada de múltiples enzimas.

35 Lipoproteína lipasa: una enzima de la clase de hidrolasa que cataliza la reacción de triacilglicerol y agua para producir diacilglicerol y un anión de ácido graso. La enzima hidroliza triacilgliceroles en quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de baja densidad y diacilgliceroles.

Lubricante: un componente inactivo de una formulación farmacéutica que proporciona el flujo de materiales en diversas etapas de procesamiento, particularmente en tabletas.

40 Micropartícula: una pequeña partícula formada en el proceso de desarrollo de formulaciones farmacéuticas que pueden recubrirse antes de producir la forma de dosificación final.

Obesidad: un aumento en el peso corporal más allá de la limitación del requerimiento esquelético y físico, como resultado de una acumulación excesiva de grasa en el cuerpo. Definido formalmente como que tiene un índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

45 Propenso a la obesidad: las personas que debido a la predisposición genética o antecedentes de obesidad tienen un riesgo superior al promedio de volverse obesas.

Comorbilidades relacionadas con la obesidad: cualquier enfermedad o afección de animales o humanos que aumenta la incidencia en personas obesas o con sobrepeso. Ejemplos de tales afecciones incluyen hipertensión, prediabetes, diabetes tipo 2, osteoartritis y afecciones cardiovasculares.

5 Liberación controlada osmóticamente: una forma de dosificación farmacéutica en la que la liberación del fármaco activo se logra principalmente mediante la hidratación de un componente hinchable de la formulación.

Sobrepeso: un individuo cuyo peso está por encima del que es ideal para su estatura pero que no cumple con los criterios de clasificación como obeso. En humanos que usan el índice de masa corporal ( $\text{kg/m}^2$ ), un individuo con sobrepeso tiene un BMI entre 25 y 30.

10 Oxidación de la grasa: una serie de reacciones que involucran compuestos de acilcoenzima A, por lo que estos experimentan beta oxidación y escisión tioclastica, con la formación de acetilcoenzima A; La principal ruta del catabolismo de ácidos grasos en los tejidos vivos.

15 Composición farmacéutica: se refiere a una composición que contiene un agente y uno o más ingredientes que se formulan para la administración a un sujeto. Un agente se refiere a un ingrediente activo de una composición farmacéutica. Típicamente, los ingredientes activos son activos para el tratamiento de una enfermedad o afección. Por ejemplo, los agentes que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas incluyen agentes para tratar la obesidad o la diabetes. El agente farmacéuticamente activo puede denominarse "un activo farmacéutico".

Efecto farmacéutico: se refiere a un efecto observado tras la administración de un agente destinado al tratamiento de una enfermedad o trastorno o para mejorar los síntomas de la misma.

Farmacodinámica: un efecto mediado por la acción del fármaco.

20 Farmacocinética: en relación con la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco en el cuerpo.

Polimorfo: un compuesto que comparte la misma química pero una estructura cristalina diferente.

25 Síndrome de Prader-Willi (PWS): un trastorno neuroconductual/metabólico complejo que se debe a la ausencia de genes normalmente activos, expresados por vía paterna, de la región del cromosoma 15q11-q13. PWS es una condición impresa con 70-75% de los casos debido a una deleción de novo en la región 11-q13 del cromosoma 15 heredado por vía paterna, 20-30% de disomía uniparental materna 15 (UPD) y el 2-5% restante de microdeleciones o epimutaciones del centro de impresión (es decir, defectos de impresión) (Bittel and Butler, Expert Rev Mol Med 7(14):1-20 (2005); Cassidy and Driscoll, Eur J Hum Genet 17(1):3-13(2009)).

30 Las manifestaciones clínicas de la afección comienzan en el útero con actividad fetal disminuida (Miller Am J Med Genet A 155A (5): 1-10 (2011)). La baja masa corporal magra y la hipotonía son universales en el PWS y están presentes durante toda la vida (Brambilla Am J Clin Nutr 65 (5): 1369-1374 (1997), Lloret-lineras Int J Obes 37: 1198-1203 (2013)). El retraso mental ocurre en diversos grados con un coeficiente intelectual promedio de 70 (PWSUSA). Los pacientes con PWS presentes con un rango de complicaciones conductuales que incluyen comportamientos similares a los del trastorno del espectro autista, comportamientos compulsivos, comportamientos autolesivos y comportamientos agresivos, amenazantes y destructivos. Aproximadamente el 80% de los pacientes con PWS tienen deficiencia de la hormona del crecimiento (Goldstone, Trends Endocrinol Metab 15: 12-120 (2004); Davies et al., Front Neuroendocrinol 29: 413-427 (2008); Cassidy y Driscoll, 2009, supra). Casi todos los pacientes con PWS son hipogonadales y requieren suplementos de hormonas sexuales (Goldstone, 2004, supra; Davies et al., 2008, supra; Cassidy y Driscoll, 2009, supra). Estos pacientes tienen insuficiencia/disfunción hipotalámica (Goldstone Am J Clin Nutr 75 (3): 468-475 (2002)).

40 La acumulación de exceso de grasa corporal puede comenzar alrededor de los 2 años y puede continuar hasta la edad adulta (Miller 2011, supra). La gran mayoría de la grasa corporal en PWS es subcutánea (Brambilla 1997, supra; Sode-Carlson, Growth hormone and IGF research 20:179-184 (2010), Bedogni J Endocrinol Invest DOI 10.1007/s40618-015-0266-y (2015)). La obesidad no es universal en PWS, a diferencia de la universalidad de la baja masa corporal magra y la hipotonía. Por ejemplo, Sode-Carlson et al. (2010), supra, evaluaron 46 pacientes adultos con PWS, 25 mujeres y 21 hombres. El BMI promedio en estos pacientes adultos con PWS fue de  $27.2 \text{ kg/m}^2$ . Por lo tanto, en promedio, estos pacientes tenían sobrepeso en lugar de obesidad, lo que sugiere que más de la mitad, de hecho, no son obesos según la mejor métrica. Del mismo modo, Brambilla et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis 21 (4): 269-276 (2011) estudiaron una población de 109 niños con PWS. Encontraron que el 54% no estaban clasificados como obesos por la mejor métrica. Por lo tanto, tanto en adultos como en niños con PWS, la obesidad no solo no es universal, sino que, de hecho, puede ocurrir en menos de la mitad de la población. La grasa subcutánea constituye un mayor porcentaje de grasa total en PWS que en los controles obesos en todas las edades (Sode-Carlson 2010, supra).

55 La hiperfagia con los comportamientos problemáticos relacionados con los alimentos comienza en promedio alrededor de los 8 años (Miller 2011, supra). Estos pacientes sienten que están muriendo de hambre cuando no lo están. Al inicio de la hiperfagia, los pacientes con PWS comen cualquier alimento en la línea de visión, se levantan por la noche para comer, escarban en la basura en busca de comida, roban alimentos, consumen alimentos congelados, alimentos para mascotas, alimentos en mal estado e incluso consumen ítems no alimenticios. (Miller 2011, supra). Se enojarán

o harán berrinches si se les niega la comida. En esta etapa y en adelante durante toda la vida, el acceso a los alimentos está estrictamente limitado, con gabinetes y refrigeradores cerrados. Para limitar la ansiedad relacionada con los alimentos, los horarios y la composición de las comidas están estrictamente reglamentados.

5 La tasa de mortalidad para pacientes con PWS es tres veces mayor que la de la población general en todas las edades (Cassidy Genet Med 14 (1): 10-26 (2012)), con una edad promedio de muerte de aproximadamente 29 años (base de datos de mortalidad de PWSUSA, n = 488). Por el contrario, ser obeso, pero no obeso mórbido, tiene poco impacto en la esperanza de vida (Anon (2011) National Research Council Panel on Understanding Divergent Trends in Longevity in High-Income Countries; Crimmons, EM, Preston, SH, Cohen, B, editors. National Academies Press).

10 Los pacientes de Prader-Willi gastan menos energía y son más sedentarios ya sea en la población general, los controles obesos o los pacientes con discapacidades intelectuales similares. Butler et al. Am J Med Genet A 143A (5): 449-459 (2007)) compararon el gasto de energía y el trabajo total de un grupo de 48 pacientes con PWS con un grupo de 24 controles obesos. En comparación con los controles, los pacientes con PWS habían disminuido significativamente el gasto energético total (-20%), el gasto energético en reposo (-16%) y el trabajo mecánico (-35%). Después de ajustar las diferencias grupales en la masa corporal magra, la diferencia se mantuvo significativa para el trabajo mecánico.

15 En un estudio de van Mil et al., Int J Obes Relat Metab Disord 24 (4): 429-434 (2000), los autores midieron la tasa metabólica basal (BMR), la tasa metabólica diaria promedio (ADMR), el gasto energético inducido por la actividad (AEE) y ADMR/BMR (PAL) en un grupo de pacientes con PWS y controles pareados. ADMR, AEE y PAL fueron significativamente más bajos ( $P < 0.01$ ) en el grupo PWS en comparación con el grupo control -28.2%, -58.2% y -14.2%, respectivamente).

20 De Lind van Wijngaarden et al., J Clin Endocrinol Metab 95 (4): 1758-1766 (2010) evaluaron factores de riesgo cardiovascular y metabólico en niños con PWS. Mostraron que el 63% de los bebés y el 73% de los niños prepúberes con PWS tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular, definido como dislipidemia o hipertensión. Por lo tanto, el riesgo cardiometabólico en PWS es elevado incluso en niños más pequeños.

25 Preadipocito: una célula progenitora de adipocitos.

Prediabético: una condición que precede al diagnóstico de diabetes tipo II. La diabetes tipo II es una forma de diabetes mellitus que se caracteriza por la insensibilidad o resistencia a la insulina.

30 Profármaco: se refiere a un compuesto que, cuando se metaboliza, produce el compuesto activo deseado. Típicamente, el profármaco está inactivo, o es menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar una manipulación, administración o propiedades metabólicas ventajosas. Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo; durante la metabolización, el grupo éster se escinde para producir el fármaco activo. Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo.

35 Administración prolongada (base prolongada): administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un fármaco durante 7 o más días. Típicamente, la administración prolongada es de al menos dos semanas, preferiblemente de al menos un mes, e incluso más preferiblemente de al menos dos meses (es decir, al menos 8 semanas).

40 Formulación de disolución rápida: una formulación farmacéutica que tras la administración oral puede liberar sustancialmente todo el fármaco activo de la formulación en 10 minutos.

45 Formulación de liberación (sostenida), (o "formulación de liberación sostenida"): Una formulación de producto farmacéutico que, tras la administración a animales, proporciona la liberación del producto farmacéutico activo durante un período de tiempo prolongado que el proporcionado por las formulaciones del mismo producto farmacéutico activo que resultan en una rápida absorción. Términos similares son liberación extendida, liberación prolongada, y liberación lenta. En todos los casos, la preparación, por definición, tiene una tasa reducida de liberación de sustancia activa.

Formulación de liberación (retardada), (o "formulación de liberación retardada"): los productos de liberación retardada son de liberación modificada, pero no de liberación prolongada. Implican la liberación de cantidades discretas de fármaco algún tiempo después de la administración del fármaco, por ejemplo productos con recubrimiento entérico, y exhiben un tiempo de retraso durante el cual ocurre poca o ninguna absorción.

50 Formulación de liberación (controlada), (o "formulación de liberación controlada"): Una formulación de producto farmacéutico que puede incluir tanto el retraso de la liberación del agente activo farmacéutico tras la administración como el control de la liberación de la manera descrita para la liberación sostenida.

Sal: el compuesto neutro, básico o ácido formado por la unión de un ácido o un radical ácido y una base o radical básico.

Forma de dosificación oral sólida: formulaciones farmacéuticas diseñadas para administración oral que incluyen cápsulas y tabletas.

Sujeto: se refiere a animales, incluidos mamíferos, tales como los seres humanos.

5 Receptor de sulfonilurea: un componente del canal  $K_{ATP}$  responsable de la interacción con sulfonilurea, otros antagonistas del canal  $K_{ATP}$ , diazóxido y otros agonistas del canal  $K_{ATP}$ .

Tableta: forma de dosificación farmacéutica que se produce formando un volumen de una matriz que contiene activos farmacéuticos y excipientes en un tamaño y forma adecuados para la administración oral.

Termogénesis: El proceso fisiológico de producción de calor en el cuerpo.

10 Concentración umbral: la concentración mínima circulante de un fármaco requerida para ejercer un cambio metabólico, fisiológico o composicional específico en el cuerpo de un humano o animal tratado.

Tratamiento: significa cualquier forma en que los síntomas de una afección, trastorno o enfermedad u otra indicación se mejoren o se alteren de manera beneficiosa.

Triglicéridos: grasas de almacenamiento de tejido adiposo animal y humano que consisten principalmente en ésteres de glicerol de ácidos grasos saturados.

15 Diabetes tipo I: una condición crónica en la cual el páncreas produce poca o ninguna insulina porque las células beta han sido destruidas.

Proteína desacopladora: una familia de proteínas que permite que la oxidación en las mitocondrias proceda sin la fosforilación concomitante habitual para producir ATP.

20 Grasa visceral: tejidos adiposos humanos que se encuentran principalmente debajo de la capa subcutánea de grasa y músculo en el cuerpo.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 resume el cambio en la puntuación de hiperfagia para todos los sujetos que participaron en el estudio clínico PC025.

25 La Figura 2 resume el porcentaje de cambio en la masa corporal magra para todos los sujetos que participaron en el estudio clínico PC025.

La Figura 3 resume el porcentaje de cambio en la masa de grasa corporal para todos los sujetos que participaron en el estudio clínico PC025.

30 La Figura 4 resume el porcentaje de cambio de la relación de masa corporal magra/masa grasa para todos los sujetos que participaron en el estudio clínico PC025.

Descripción detallada de la invención

35 En el presente documento se proporcionan formulaciones farmacéuticas de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  particulares que, cuando se administran a sujetos, alcanzan novedosos resultados farmacodinámicos, farmacocinéticos, terapéuticos, fisiológicos y metabólicos. También se proporcionan formulaciones farmacéuticas, métodos de administración y dosificación de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  particulares, opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, que logran resultados terapéuticos mientras reducen la incidencia de efectos adversos.

40 En particular, las formulaciones farmacéuticas formuladas para administración oral exhiben propiedades ventajosas que incluyen: facilitar la consistencia de la absorción, respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los pacientes tratados, contribuyendo al cumplimiento del paciente y mejorando el perfil de seguridad del producto, tal como la reducción de la frecuencia de efectos adversos graves. También se proporcionan métodos de tratamiento de enfermedades metabólicas y otras enfermedades de humanos y animales mediante la administración de las formulaciones.

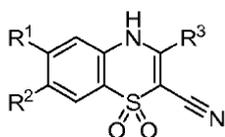
45 Los compuestos de fórmulas II y III, fórmulas IV y V, y fórmulas VI y VII, tal como por ejemplo, el diazóxido (que se muestra a continuación) pueden ser tautómeros de protones. Los tautómeros de protones son isómeros que difieren entre sí solo en la ubicación de un átomo de hidrógeno y un doble enlace. El átomo de hidrógeno y las ubicaciones del interruptor de doble enlace entre un átomo de carbono y un heteroátomo, tal como por ejemplo N. Por lo tanto, cuando el sustituyente de nitrógeno es hidrógeno, las dos estructuras químicas isoméricas pueden usarse indistintamente.



- 5 Los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  particulares que se pueden usar en las formulaciones de la invención incluyen cualquiera de aquellos dentro de las fórmulas I a VII. Tales compuestos de ejemplo incluyen diazóxido, BPDZ62, BPDZ 73, NN414 y BPDZ 154 (véase, por ejemplo, Schou, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 141-155 (2005)). El compuesto BPDZ 154 también es un activador de canal  $K_{ATP}$  efectivo en pacientes con hiperinsulinismo y en pacientes con insulinoma pancreático. La síntesis del compuesto BPDZ se proporciona en Cosgrove, et al., *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 87, 4860-4868 (2002).

- 10 Los análogos del diazóxido incluyen 1,1-dióxido de 3-isopropilamino-7-metoxi-4H-1,2,4-benzotiadiazina, que es un agente de apertura del canal Kir6.2/SUR1 selectivo (véase Dabrowski, et al., *Diabetes*, 51, 1896-1906 (2002)). Se incluyen diazóxidos sustituidos con 2-alquilo (véase, por ejemplo, Ouedraogo, et al., *Biol. Chem.*, 383, 1759-1768 (2002)); Estos agentes de apertura del canal muestran una disminución de la actividad en la inhibición de la liberación de insulina y una mayor actividad en el tejido vascular del músculo liso. Adicionalmente, los diazóxidos sustituidos con 2-alquilo generalmente no funcionan como activadores tradicionales del canal de potasio, sino que muestran potencial como bloqueadores de  $Ca^{2+}$ .

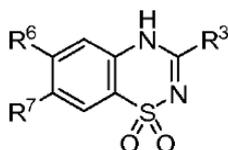
- 15 Otros análogos de diazóxido se describen en Schou, et al., *Bioorg. Medicina. Chem.*, 13, 141-155 (2005), y se muestran a continuación.



$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son:

- H, Cl,  $NHCH(CH_3)_2$
- $CF_3$ , H,  $NHCH(CH_3)_2$
- H, Cl,  $NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$
- H, Cl, NH-ciclobutilo

Los análogos de diazóxido que tienen diferentes sustituyentes alquilo en la posición 3 de la molécula (identificada como  $R^3$  que se muestra a continuación) se describen en Bertolino, et al., *Receptors and Channels*, 1, 267-278 (1993).



$R^3$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son:

- |                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| a) H, H, $CH_3$         | i) $nC_7H_{15}$ , H, Cl  |
| b) H, H, Cl             | j) $nC_3H_7$ , Cl, H     |
| c) $CH_3$ , Cl, H       | k) $nC_4H_9$ , Cl, H     |
| d) $CH_2Cl$ , H, Cl     | l) $nC_5H_{11}$ , Cl, H  |
| e) $NH_2$ , H, H        | m) $nC_7H_{15}$ , Cl, H  |
| f) $CH_2CH_2Cl$ , H, Cl | n) $nC_3H_7$ , Cl, Cl    |
| g) $nC_4H_9$ , H, Cl    | o) $nC_4H_9$ , Cl, Cl    |
| h) $nC_5H_{11}$ , H, Cl | p) $nC_5H_{11}$ , Cl, Cl |
|                         | q) $nC_7H_{15}$ , Cl, Cl |
|                         | r) H, Cl, H              |

- 20 La actividad del canal  $K_{ATP}$  de las fórmulas I - VII y compuestos relacionados se puede medir mediante estudios de potencial de membrana como se describe en Schou, et al., *Bioorg. Medicina. Chem.*, 13, 141-155 (2005) y Dabrowski, et al., *Diabetes*, 51, 1896-1906 (2002).

- 25 La medición de la inhibición de la liberación de insulina estimulada por glucosa de las células  $\beta TC6$  se describe en Schou, et al., *Bioorg. Medicina. Chem.*, 13, 141-155 (2005). La capacidad de los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  particulares para inhibir la liberación de insulina de los islotes pancreáticos de rata incubados se puede realizar como se describe por Ouedraogo, et al., *Biol. Chem.*, 383, 1759-1768 (2002).

La activación de canales  $K_{ATP}$  recombinantes por los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  puede examinarse mediante la monitorización de las corrientes macroscópicas de parches de membrana de adentro hacia afuera de ovocitos de *Xenopus* que coexpresan Kir6.2 y SUR1, SUR2A o SUR2B. Las membranas que expresan SUR pueden prepararse por métodos conocidos. Véase, por ejemplo, Dabrowski, et al., *Diabetes*, 51, 1896-1906 (2002).

- 5 Los experimentos de unión pueden usarse para determinar la capacidad de los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  para unir SUR1, SUR2A y SUR2B. Véase, por ejemplo, Schwanstecher, et al., *EMBO J.*, 17, 5529-5535 (1998).

La preparación de las quimeras SUR1 y SUR2A, según lo descrito por Babenko et al., permite la comparación de perfiles farmacológicos (es decir, sensibilidad al sulfonilo y capacidad de respuesta al diazóxido u otros agentes de apertura del canal de potasio) de los canales de potasio SUR1/Kir6.2 y SUR2A/Kir6.2. Véase Babenko, et al., *J. Biol. Chem.*, 275 (2), 717-720 (2000). La clonación de un receptor de sulfonilurea y un canal de  $K^+$  rectificador hacia el interior es descrito por Isomoto, et al., *J. Biol. Describen. Chem.*, 271 (40), 24321-24324 (1996); D'hahan, et al., *PNAS*, 96 (21), 12162-12167 (1999).

10

Las diferencias entre los genes SUR1 humano y SUR2 humano se describen y se muestran en Aguilar-Bryan, et al., *Physiological Review*, 78 (1), 227-245 (1998).

- 15 "Halo" y "halógeno" se refieren a todos los halógenos, es decir, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) o yodo (I).

"Hidroxilo" e "hidroxi" se refieren al grupo -OH.

"Oxi sustituido" se refiere al grupo -OR<sup>f</sup>, donde R<sup>f</sup> es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido.

- 20 "Tiol sustituido" se refiere al grupo -SR, donde R es alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido.

"Alquilo" se refiere a un radical derivado de alcano que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 6, átomos de carbono. Alquilo incluye alquilo de cadena lineal, alquilo ramificado y cicloalquilo, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada contienen de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 4, aún más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. El grupo alquilo se une en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable.

25

Un "alquilo sustituido" es un grupo alquilo independientemente sustituido con 1 o más, por ejemplo, 1, 2 o 3, grupos o sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, amino opcionalmente sustituido, amido, amidino, urea opcionalmente sustituida con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con alquilo, alquilsulfonilamino, carboxilo, heterociclo, heterociclo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfonilamino o similares unidos a cualquier punto disponible para producir un compuesto estable. En particular, "sustituido con fluro" se refiere a la sustitución por 1 o más, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de flúor. "Opcionalmente sustituido con fluro" significa que la sustitución, si está presente, es flúor.

30

- 35 "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono.

Un "alquilo inferior sustituido" es un alquilo inferior que está sustituido con 1 o más, por ejemplo, 1, 2 o 3, grupos o sustituyentes como se definió anteriormente, unidos en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable.

"Cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillos de carbono monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o insaturados, no aromáticos de 3-8, más preferiblemente 3-6, miembros de anillo por anillo, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y similares. "Cicloalquileno" es un cicloalquilo divalente.

40

"Alcoxi" denota el grupo -OR<sup>f</sup>, donde R<sup>f</sup> es alquilo inferior.

"Alcoxi sustituido" denota el grupo -OR<sup>f</sup>, donde R<sup>f</sup> es alquilo inferior sustituido.

"Alquiltio" o "tioalcoxi" se refiere al grupo -S-R, donde R es alquilo inferior.

"Alquiltio sustituido" o "tioalcoxi sustituido" se refiere al grupo -S-R, donde R es alquilo inferior sustituido.

- 45 "Sulfinilo" denota el grupo -S(O)-.

"Sulfonilo" denota el grupo -S(O)<sub>2</sub>-.

"Sulfinilo sustituido" denota el grupo -S(O)-, donde R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido.

50

"Sulfonilo sustituido" denota el grupo  $-S(O)_2-R$ , donde R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido.

5 "Sulfonilamino" denota el grupo  $-NRS(O)_2-$  donde R es hidrógeno o alquilo inferior.

"Sulfonilamino sustituido" denota el grupo  $-NR^aS(O)_2-R^b$ , donde  $R^a$  es hidrógeno o alquilo inferior y  $R^b$  es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido.

10 "Amino" o "amina" denota el grupo  $-NH_2$ . Una "amina divalente" denota el grupo  $-NH-$ . Una "amina divalente sustituida" denota el grupo  $-NR-$  en el que R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo, acilo sustituido, sulfonilo o sulfonilo sustituido.

15 "Amino sustituido" o "amina sustituida" denota el grupo  $NR^iR^j$ , en el que  $R^i$  y  $R^j$  son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, acilo, acilo sustituido, sulfonilo, sulfonilo sustituido, o cicloalquilo siempre que, sin embargo, al menos uno de  $R^i$  y  $R^j$  no sea hidrógeno.  $R^iR^j$  en combinación con el nitrógeno puede formar un anillo heterocíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido.

"Alquilsulfonilo" indica el grupo  $-S(O)R^p$ , en el que  $R^p$  es alquilo opcionalmente sustituido.

"Alquilsulfonilo" denota el grupo  $-S(O)_2R^p$ , en el que  $R^p$  es alquilo opcionalmente sustituido.

"Alquilsulfonilamino" denota el grupo  $-NR^qS(O)_2R^p$ , en el que  $R^p$  es alquilo opcionalmente sustituido, y  $R^q$  es hidrógeno o alquilo inferior.

20 Las formulaciones farmacéuticas que contienen agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  incluyen la base libre del fármaco o una sal del fármaco. Tales sales pueden tener una o más de las siguientes características: (1) estabilidad en la solución durante la síntesis y formulación, (2) estabilidad en estado sólido, (3) compatibilidad con excipientes utilizados en la fabricación de formulaciones de tabletas, (4) produce cuantitativamente el agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  tras la exposición a condiciones gástricas y duodenales simuladas o reales, (5) libera el agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  a partir de partículas suficientemente pequeñas que se disuelven y absorben fácilmente, (6) proporciona, cuando se incorporan a una formulación farmacéutica, para una absorción mayor más del 80% de la dosis administrada, (7) no presentan un riesgo toxicológico elevado en comparación con la base libre del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , (8) pueden formularse en formulaciones farmacéuticas aceptables para tratar la obesidad y otras enfermedades de los humanos, (9) son aceptables para la FDA como la base de un producto fármaco, (10) pueden recrystalizarse para mejorar la pureza, (11) pueden usarse para formar cocrystalales de dos o más sales del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , (12) tienen una higroscopicidad limitada para mejorar la estabilidad, o (13) las condiciones sintéticas y de cristalización bajo las cuales se forma la sal se pueden variar, lo que da como resultado diferentes estructuras cristalinas (polimorfos) que se pueden controlar en la síntesis de la sal.

35 Los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  pueden formularse como sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas en las cantidades y concentraciones a las que se administran. La preparación de tales sales puede facilitar el uso farmacológico al alterar las características físicas de un compuesto sin evitar que ejerza su efecto fisiológico. Las alteraciones útiles en las propiedades físicas incluyen disminuir el punto de fusión para facilitar la administración transmucosa y aumentar la solubilidad para facilitar la administración de dosis efectivas más bajas del fármaco.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido tales como las que contienen sulfato, cloruro, hidrocloreuro, fumarato, maleato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexilsulfato y quinato. Se pueden obtener sales farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido fumárico y ácido quínico.

45 Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición básicas tales como las que contienen benzetina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, amonio, alquilamina y zinc, cuando los grupos funcionales ácidos, tales como ácido carboxílico o fenol están presentes. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 19<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, vol. 2, p. 1457, 1995. Tales sales pueden prepararse usando las bases correspondientes apropiadas.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo la forma de base libre de un compuesto en un disolvente adecuado, tal como un alcohol acuoso o acuoso en solución que contiene el ácido apropiado y luego aislando evaporando la solución. En otro ejemplo, se prepara una sal haciendo reaccionar la base libre y el ácido en un disolvente orgánico.

55

La sal farmacéuticamente aceptable de los diferentes compuestos puede estar presente como un complejo. Ejemplos de complejos incluyen el complejo de 8-cloroteofilina (análogo a, por ejemplo, dimenhidrinato: complejo de difenhidramina 8-cloroteofilina (1:1); Dramamine) y diversos complejos de inclusión de ciclodextrina.

5 Las sales de los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , y las sales particulares de diazóxido, pueden incluir, pero no se limitan a acetato, acetónido, acetilo, adipato, aspartato, besilato, biacetato, bitartrato, bromuro, butóxido, butirato, calcio, camsilato, caproato, carbonato, citrato, ciprionato, decaroato, diacetato, dimegulumina, dinitrato, dipotásico, dipropionato, disodio, disulfuro, edisilato, enantato, estolato, etabonato, etilsuccinato, fumarato, furoato, gluceptato, gluconato, hexacetonida, hipurato, hielato, bromhidrato, clorhidrato, isetionato, lactobionato, malato, maleato, meglumina, metilbromuro, metilsulfato, metrizoato, nafato, napsilato, nitrato, oleato, palmitato, pamoato, fenpropionato, fosfato, pivalato, polistirex, poligalacturonato, probutato, propionato, sacarato, glicinato de sodio, fosfato de sodio, succinato de sodio, estado, sulfato, sulfonato, sulfosalicilato, tartrato, tebutato, terefalato, tereftalato, tosilato, triflutato, trihidrato, trisilicato, trometamina, valerato, xinafolato o similares.

15 Las formulaciones proporcionadas en el presente documento exhiben algunas o todas las siguientes características: (1) son estables a temperatura ambiente durante un mínimo de un año; (2) proporcionan facilidad de administración oral; (3) facilitan el cumplimiento del paciente con la dosificación; (4) tras la administración, facilitan constantemente altos niveles de absorción del agente activo farmacéutico; (5) tras la administración oral una o dos veces al día, permiten la liberación del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  durante un período de tiempo sostenido de tal manera que la concentración circulante del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  o sus metabolitos metabólicamente activos no caiga por debajo de una concentración terapéuticamente efectiva; (6) logran estos resultados independientemente del pH del tracto gastrointestinal de los individuos tratados, y (7) retrasan la liberación hasta que el tránsito gástrico está completo o casi completo.

25 Las formulaciones diseñadas para administración oral se pueden proporcionar, por ejemplo, como cápsulas o tabletas. Las formulaciones de cápsulas o tabletas incluyen un número de componentes distintivos. Uno es un componente para mejorar la absorción del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ . Otro mantiene la liberación del fármaco durante más de 2 horas. Un tercero retrasa la liberación sustancial del fármaco hasta que se completa el tránsito gástrico.

30 Las formulaciones divulgadas en este documento exhiben una solubilidad y absorción mejoradas del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  en comparación con formulaciones previas de estos fármacos. Estas propiedades ventajosas se logran mediante uno o más de las siguientes metodologías: (1) reducir el tamaño de partícula de la formulación por conminución, secado por aspersion u otras técnicas de micronización, (2) usando una sal farmacéutica del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , (3) usando una resina de intercambio iónico en la formulación, (4) usando complejos de inclusión, por ejemplo usando una ciclodextrina, (5) compactación del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  con un agente solubilizante que incluye hipromelosa de baja viscosidad, metilcelulosa de baja viscosidad o excipiente y combinaciones de funcionamiento similar del mismo, (6) asociando el agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  con una sal antes de la formulación, (7) usando una dispersión sólida del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , (8) usando un sistema autoemulsionante, (9) agregando uno o más surfactantes a la formulación, (10) usando nanopartículas en la formulación, o (11) combinaciones de estas metodologías. Preferiblemente, cuando el agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  es una sal de diazóxido, la sal no es una sal de sodio.

40 La liberación del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  durante un período prolongado de tiempo (2-24 horas) se logra mediante el uso de una o más metodologías que incluyen, entre otros: (1) el uso de recubrimientos poliméricos sensibles al pH, (2) el uso de un hidrogel, (3) el uso de un recubrimiento de película que controla la tasa de difusión del fármaco desde una matriz recubierta, (4) el uso de una matriz erosionable que controla la tasa de liberación del fármaco, (5) el uso de pellas, gránulos o micropartículas recubiertas de polímero que pueden encapsularse o comprimirse adicionalmente en una tableta, (6) el uso de un sistema de bomba osmótica, o (7) el uso de una tableta recubierta por compresión, o (8) combinaciones de estas metodologías.

45 El retraso de la liberación de los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  desde la formulación hasta que se completa el tránsito gástrico se logra en las formulaciones proporcionadas en este documento por cualquiera de varios mecanismos. Se utiliza un polímero o copolímero sensible al pH que, cuando se aplica alrededor de la matriz del fármaco, funciona como una barrera eficaz para liberar el activo a pH 3.0 o inferior y es inestable a pH 5.5 y superior. Esto proporciona el control de la liberación del compuesto activo en el estómago, pero permite rápidamente la liberación una vez que la forma de dosificación ha pasado al intestino delgado. Una alternativa a un polímero o copolímero sensible al pH es un polímero o copolímero que no sea soluble en agua. El grado de resistencia a la liberación en el entorno gástrico se puede controlar recubriendo con una mezcla del polímero soluble en agua y no soluble en agua. En esta metodología, ninguno de los polímeros o copolímeros mezclados es sensible al pH. Un ejemplo de un copolímero sensible al pH son los copolímeros metacrílicos Eudragit, incluidos los sólidos Eudragit 50  
55 L100, S100 o L100-55, dispersiones L30 D-55 o FS 30D, o las soluciones orgánicas L12,5 o S12,5.

60 Los polímeros que retrasan la liberación se pueden aplicar a una tableta ya sea por recubrimiento por aspersion (como una película delgada) o por recubrimiento de compresión. Si se usa una cápsula, entonces los polímeros se pueden aplicar sobre la superficie de la cápsula o se pueden aplicar a micropartículas del fármaco, que luego se pueden encapsular como en una cápsula o gel. Si la cápsula está recubierta, resistirá la desintegración hasta después del tránsito gástrico. Si las micropartículas están recubiertas, la cápsula puede desintegrarse en el estómago, pero se

liberará poco o ningún medicamento hasta que las micropartículas libres completen el tránsito gástrico. Finalmente, un sistema de bomba osmótica que usa, por ejemplo, un hidrogel hinchable puede usarse para retrasar la liberación del fármaco en el estómago. El hidrogel hinchable absorbe humedad después de la administración. La hinchazón del gel da como resultado el desplazamiento del fármaco del sistema para su absorción. El tiempo y la tasa de liberación del fármaco dependen del gel utilizado y la tasa a la que la humedad llega al gel, que puede controlarse por el tamaño de la abertura en el sistema a través del cual ingresa el fluido. Véase el artículo en línea de Drug Delivery Technologies Dong et al. "L-OROS® SOFTCAP™ for Controlled Release of Non-Aqueous Liquid Formulations."

Por consiguiente, el retraso de la liberación de los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  de las formulaciones de la invención hasta que se completa el tránsito gástrico se logra en las formulaciones proporcionadas en este documento por cualquiera de varios mecanismos, que incluyen, pero no se limitan a: (a) un polímero o copolímero sensible al pH aplicado como recubrimiento de compresión en una tableta; (b) un polímero o copolímero sensible al pH aplicado como una película delgada sobre una tableta; (c) un polímero o copolímero sensible al pH aplicado como una película delgada a un sistema de encapsulación; (d) un polímero o copolímero sensible al pH aplicado a micropartículas encapsuladas, (e) un polímero o copolímero no acuoso soluble aplicado como un recubrimiento de compresión en una tableta; (f) un polímero o copolímero no acuoso soluble aplicado como una película delgada en una tableta; (g) un polímero soluble no acuoso aplicado como una película delgada a un sistema de encapsulación; (h) un polímero soluble no acuoso aplicado a micropartículas; (i) incorporación de la formulación en un sistema de bomba osmótica, o (j) uso de sistemas controlados por resinas de intercambio iónico, o (k) combinaciones de estas metodologías, en los que el polímero o copolímero sensible al pH es resistente a la degradación bajo condiciones ácidas.

Se proporcionan formulaciones diseñadas para administración una vez al día (por 24 horas). Estas pueden contener entre 25 y 500 mg de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ . También se proporcionan formulaciones destinadas a la administración dos veces al día (por 24 horas). Estas pueden contener entre 25 y 250 mg de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ .

Las formulaciones proporcionadas en el presente documento muestran una seguridad mejorada del producto farmacológico administrado. Esta mejora en seguridad ocurre por al menos dos mecanismos. Primero, el retraso de la liberación del fármaco activo hasta que se completa el tránsito gástrico puede reducir la incidencia de una variedad de efectos secundarios adversos gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, diarrea e íleo. En segundo lugar, al mantener la liberación del fármaco activo durante 2 o más horas hasta un máximo de 24 horas, los niveles máximos del fármaco se reducen en relación con los niveles máximos del fármaco observados para la misma dosis administrada utilizando cualquier formulación oral que no tenga una liberación sostenida o controlada. Esta reducción en los niveles máximos de fármacos puede contribuir a la reducción de los efectos adversos que están determinados parcial o completamente por los niveles máximos de fármacos. Estos efectos adversos incluyen: retención de fluidos con las tasas reducidas asociadas de excreción de sodio, cloruro y ácido úrico, edema, hiperglucemia y el potencial asociado de progresión a cetoacidosis, cataratas y coma hiperosmolar no cetótico, dolores de cabeza, taquicardia y palpitaciones.

También se proporcionan en el presente documento formulaciones de liberación controlada de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , que tienen una característica de cada uno de A-D como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Características y propiedades de la formulación de liberación controlada

A. Forma de unidad:	Tableta o Cápsula
B. Dosificación/unidad:	10-100 mg 100-200 mg 200-300 mg 300-500 mg 500-2000mg
C. Dosificación	Una vez al día (24 horas) Dos veces al día (24 horas)
D. Tiempo de liberación:	2-4 horas 4-8 hrs 8-24 hours

Por ejemplo, una composición de liberación controlada puede ser una tableta que contiene 25-100 mg de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , tal tableta administrada una vez al día para lograr un tiempo de liberación controlada de 2-4 horas. Todas estas formulaciones pueden incluir además la característica de retrasar sustancialmente la liberación activa farmacéutica hasta que se completa el tránsito gástrico.

Además, cualquiera de las formulaciones anteriores de la Tabla 1 puede incluir al menos una característica que mejora la solubilidad o absorción del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ .

Las formulaciones de liberación controlada proporcionadas en el presente documento comprenden el compuesto activo (por ejemplo, el agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento) y una matriz que comprende un agente gelificante que se hincha al entrar en contacto con un fluido acuoso. Los compuestos activos atrapados dentro del gel se liberan lentamente en el cuerpo tras la disolución del gel. Los compuestos activos pueden dispersarse uniformemente dentro de la matriz o puede estar presente como bolsillos de fármaco en la matriz. Por ejemplo, el fármaco puede formularse en pequeños gránulos que se dispersan dentro de la matriz. Además, los gránulos de fármaco también pueden incluir una matriz, proporcionando así una matriz primaria y una secundaria como se describe en la patente U.S. No. 4,880,830 a Rodas.

El agente gelificante es preferiblemente un material polimérico, que puede incluir, por ejemplo, cualquier polímero de liberación lenta soluble en agua o insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, tal como goma xantana, gelatina, éteres de celulosa, goma arábica, goma de algarrobo, goma guar, polímero de carboxivinilo, agar, goma de acacia, tragacanto, veegum, alginato de sodio o ácido alginico, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico o polímeros formadores de película tales como metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), etilcelulosa (EC), resinas acrílicas o mezclas de las anteriores (véase, por ejemplo, la Patente U.S. 5,415,871).

El agente gelificante de la matriz también puede ser una goma heterodispersa que comprende un componente de heteropolisacárido y un componente de homopolisacárido que produce un gel rígido y de formación rápida como se describe en la patente U.S. No. 5,399,359. La matriz también puede incluir un agente de entrecruzamiento tal como cationes metálicos monovalentes o multivalentes para añadir además rigidez y disminuir la disolución de la matriz, disminuyendo así más la liberación del fármaco. La cantidad de agente de entrecruzamiento a añadir puede determinarse usando métodos rutinarios para la persona con experiencia en la técnica

La matriz de la composición de liberación controlada también puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables reconocidos por los expertos en la técnica, es decir, excipientes de formulación. Tales excipientes incluyen, por ejemplo, aglutinantes: polivinilpirrolidona, gelatina, pasta de almidón, celulosa microcristalina; diluyentes (o agentes de relleno): almidón, sacarosa, dextrosa, lactosa, fructosa, xilitol, sorbitol, cloruro de sodio, dextrinas, fosfato de calcio, sulfato de calcio; y lubricantes: ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, Precirol™ y ayudas de flujo, por ejemplo, talco o dióxido de silicio coloidal.

La matriz de la composición de liberación controlada puede incluir además un material hidrófobo que ralentiza la hidratación del agente gelificante sin alterar la naturaleza hidrófila de la matriz, como se describe en la patente U.S. No. 5,399,359. El polímero hidrófobo puede incluir, por ejemplo, alquilcelulosa tal como etilcelulosa, otros materiales celulósicos hidrófobos, polímeros o copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico o metacrílico, copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, zeína, ceras, goma laca, vegetales hidrogenados, aceites, ceras y sustancias cerosas tales como la cera de carnauba, cera de espermaceti, cera de candellila, manteca de cacao, alcohol cetosterílico, cera de abejas, cerasina, parafina, alcohol miristílico, alcohol estearílico, alcohol cetílico y ácido esteárico. y cualquier otro material hidrófobo farmacéuticamente aceptable conocido por los expertos en la técnica.

La cantidad de material hidrófobo incorporado en la composición de liberación controlada es la que es efectiva para disminuir la hidratación del agente gelificante sin alterar la matriz hidrofílica formada tras la exposición a un fluido ambiental. En ciertas realizaciones preferidas, el material hidrófobo se incluye en la matriz en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 por ciento en peso y reemplaza una cantidad correspondiente del excipiente de formulación. Un disolvente para el material hidrófobo puede ser un disolvente acuoso u orgánico, o mezclas de los mismos.

Ejemplos de alquilcelulosas disponibles comercialmente son Aquacoat® (dispersión acuosa de etilcelulosa disponible de FMC) y Surelease® (dispersión acuosa de etilcelulosa disponible de Colorcon). Ejemplos de polímeros acrílicos disponibles comercialmente adecuados para uso como material hidrófobo incluyen Eudragit® RS y RL (copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico que tienen un bajo contenido (por ejemplo, 1:20 o 1:40) de compuestos de amonio cuaternario).

La composición de liberación controlada también puede recubrirse para retardar el acceso de líquidos al compuesto activo y/o retardar la liberación del compuesto activo a través del recubrimiento de película. El recubrimiento de película puede proporcionar características de gastrorresistencia y enterosolubilidad al resistir la rápida disolución de la composición en el tracto digestivo. El recubrimiento de película generalmente representa aproximadamente 5-15% en peso de la composición de liberación controlada. Preferiblemente, el núcleo en peso representa aproximadamente el 90% de la composición con el 10% restante proporcionado por el recubrimiento. Tal recubrimiento puede ser un recubrimiento de película como es bien conocido en la técnica e incluye geles, ceras, grasas, emulsionantes, combinación de grasas y emulsionantes, polímeros, almidón y similares.

Los polímeros y copolímeros son útiles como recubrimientos de película delgada. Los recubrimientos de solución y los recubrimientos de dispersión pueden usarse para recubrir el compuesto activo, bien sea solo o combinado con una

matriz. El recubrimiento se aplica preferiblemente al fármaco o combinación de fármaco y matriz como un núcleo sólido de material como es bien conocido en la técnica.

Una solución para recubrimiento puede incluir polímeros tanto en sistemas de solventes orgánicos como solventes acuosos, y típicamente incluye además uno o más compuestos que actúan como plastificantes. Los polímeros útiles para las composiciones de recubrimiento incluyen, por ejemplo, metilcelulosa (Methocel® A; Dow Chemical Co.), hidroxipropilmetilcelulosa con un peso molecular entre 1,000 y 4,000,000 (Methocel® E; Dow Chemical Co. o Pharmacoat®; Shin Etsu), hidroxipropilcelulosa con un peso molecular entre 2,000 y 2,000,000, etilcelulosa, acetato de celulosa, triacetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa (Eastman Kodak), carboximetilcelulosa (Duodcel®), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa y, en general, derivados celulósicos, copolímero de ácido olimetacrílico-ácido metacrílico (Tipo A 1: 1 Eudragit L100; Tipo B 1: 2 Eudragit S100; y Tipo C 1: 1 Eudragit L100-55, dispersión acuosa al 30% de sólidos, Eudragit L30D), poli(met)acril éster: poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo 2:1), Eudragit NE30D dispersión acuosa al 30% de sólidos, poliaminometacrilato Eudragit E100, poli(cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) copolímero de ammonometacrilato, Eudragit RL30D y Eudragit RS30D, polímeros de carboxivinilo, alcoholes de polivinilo, glucanos, escleroglucanos, mananos y xantanos.

Las dispersiones poliméricas acuosas incluyen Eudragit L30D y RS/RL30D, y NE30D, etilcelulosa de la marca Aquacoat, etilcelulosa de la marca Surelease, etilcelulosa de la marca EC N-10F, ftalato de acetato de celulosa de la marca Aquateric, poli(acetato de vinilo) y ftalato de la marca Coateric. acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa. La mayoría de estas dispersiones son látex, pseudolatex en polvo o medios en polvo micronizados.

Se puede incluir un agente plastificante en el recubrimiento para mejorar la elasticidad y la estabilidad de la película de polímero y para evitar cambios en la permeabilidad del polímero durante el almacenamiento prolongado. Tales cambios pueden afectar la tasa de liberación del fármaco. Los agentes plastificantes convencionales adecuados incluyen, por ejemplo, ftalato de dietilo, triacetato de glicerol, monoglicéridos acetilados, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, aceite de ricino, ésteres de ácido cítrico, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, dietiloxalato, malato de dietilo, dietilfumarato, dietilftalato, dietilsuccinato, dietilmalonato, dietiltartarato, dimetilftalato, glicerina, glicerol, triacetato de glicerilo, gliceriltributirato, aceite mineral y alcoholes de lanolina, petrolato y alcoholes de lanolina, ésteres de ácido ftálico, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de colza, aceite de sésamo, triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo y citrato de trietil acetilo, o una mezcla de dos o más de los anteriores. Los plastificantes que pueden usarse para recubrimientos acuosos incluyen, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol (PEG 400), triacetina, polisorbato 80, citrato de trietilo y d-tartrato de dietilo.

Una solución de recubrimiento que comprende una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa acuosa (por ejemplo, la marca Aquacoat) como polímero y sebacato de dibutilo como plastificante puede usarse para recubrir micropartículas. (Aquacoat es una dispersión polimérica acuosa de etilcelulosa y contiene lauril sulfato de sodio y alcohol cetílico). Preferiblemente, el plastificante representa aproximadamente el 1-2% de la composición.

Además de los polímeros, la capa de recubrimiento puede incluir un excipiente para ayudar en la formulación de la solución de recubrimiento. Tales excipientes pueden incluir un lubricante o un agente humectante. Los lubricantes adecuados como excipientes para el recubrimiento de película incluyen, por ejemplo, talco, estearato de calcio, dióxido de silicio coloidal, glicerina, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol y estearato de zinc, estearato de aluminio o una mezcla de dos o más de los anteriores. Los agentes humectantes adecuados incluyen, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, acacia, cloruro de benzalconio, cera emulsionante de cetomacrogol, alcohol cetosteárico, alcohol cetílico, colesterol, dietanolamina, docusato de sodio, estearato de sodio, cera emulsionante, monoestearato de glicerilo, hidroxipropilcelulosa, alcoholes de lanolina, lecitina, aceite mineral, onoetanolamina, poloxámero, alquiléteres de polioxietileno, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano, estearatos de polioxietileno, alginato de propilenglicol, ésteres de sorbitán, alcohol estearílico y trietanolamina, o una mezcla de dos o más de los anteriores.

Las formulaciones de tabletas o cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la coformulación con un fármaco para el tratamiento de la obesidad (además del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ ). Los fármacos para el tratamiento de la obesidad que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de sibutramina (5-30 mg/unidad), orlistat (50-360 mg/unidad), clorhidrato de fentermina o complejo de resina (15 a 40 mg/unidad), zonisamida (100 a 600 mg/unidad) topiramato (64 a 400 mg/unidad), clorhidrato de naltrexona (50 a 600 mg/unidad), rimonabant (5 a 20 mg/unidad), ADP356 (5 a 25 mg/unidad), ATL962 (20 a 400 mg/unidad), o AOD9604 (1 a 10 mg/unidad). Estas formulaciones se usan preferiblemente una vez al día. Para una dosificación dos veces al día, la cantidad de agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  es la mitad de la cantidad incluida en la formulación una vez al día y el fármaco coformulado para el tratamiento de la obesidad es la mitad de la cantidad especificada. Los fármacos alternativos para el tratamiento de la obesidad pueden incluir: agonistas selectivos del receptor de serotonina 2c, antagonistas de dopamina, antagonistas del receptor cannabinoide-1, análogos de leptina, transportadores de leptina y/o promotores de receptores de leptina, neuropéptidos Y y antagonistas de péptidos relacionados con agouti, promotores de transcripción regulados por proopiomelanocortina y cocaína y anfetamina, análogos de la hormona estimulante de melanocitos, agonistas del receptor de melanocortina-4 y agentes que afectan el metabolismo/actividad de la insulina, que incluyen inhibidores de la proteína-tirosina fosfatasa-IB, antagonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas, bromocriptina de acción corta (ergoset), agonistas de la somatostatina (octreótido) y adiponectina,

agentes de la ruta gastrointestinal-neural, incluidos aquellos que aumentan la actividad de la colecistoquinina, aumentan la actividad del péptido-1 similar al glucagón (extensión 4, liraglutida, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV) y aumentan la actividad de la proteína YY3-36 y aquellos que disminuyen la actividad de la grelina, así como los análogos de amilina, agentes que pueden aumentar la tasa metabólica en reposo (estimuladores/agonistas de  $\beta$ -3 "selectivos", homólogos de proteínas desacoplantes, y agonistas de los receptores de tiroides), antagonistas de la hormona concentradora de melanina, análogos de fitostanol, inhibidores de la amilasa, fragmentos de la hormona del crecimiento, análogos sintéticos de sulfato de deshidroepiandrosterona, antagonistas de la actividad del adipocito 11B hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1, agonistas de la hormona liberadora de corticotropina, inhibidores de la síntesis de ácidos grasos, inhibidores de carboxipeptidasa, indanonas / indanols, aminosteroides y otros inhibidores de la lipasa gastrointestinal.

Las formulaciones de tabletas o cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la coformulación con un fármaco para el tratamiento de la diabetes (además del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ ). Los fármacos para el tratamiento de la diabetes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a acarbosa (50 a 300 mg/unidad), miglitol (25 a 300 mg/unidad), clorhidrato de metformina (300 a 2000 mg/unidad), repaglinida (1-16 mg/unidad), nateglinida (200 a 400 mg/unidad), rosiglitazona (5 a 50 mg/unidad), metaglidase (100 a 400 mg/unidad) o cualquier fármaco que mejore la sensibilidad a la insulina, o mejore la utilización y la absorción de glucosa. Estas formulaciones se usan preferiblemente una vez al día. Para una dosificación dos veces al día, la cantidad del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  es la mitad de la cantidad incluida en la formulación una vez al día y el fármaco para el tratamiento de la diabetes coformulado es la mitad de la cantidad especificada.

Las formulaciones de tabletas o cápsulas especificadas de la Tabla 1 pueden incluir la coformulación con un fármaco reductor del colesterol. Los fármacos para reducir el colesterol que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a pravastatina o simvastatina o atorvastatina o fluvastatina o rosuvastatina o lovastatina (todos con 10 a 80 mg/unidad). Estas formulaciones se usan preferiblemente una vez al día. Para una dosificación dos veces al día, la cantidad de agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  es preferiblemente de 25 a 200 mg/unidad y el fármaco reductor del colesterol coformulado es la mitad de la cantidad especificada.

Las formulaciones de tabletas o cápsulas especificadas de la Tabla 1 pueden incluir la coformulación con un fármaco para tratar la depresión. Los fármacos para el tratamiento de la depresión que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a bromhidrato de citalopram (10 a 80 mg/unidad), bromhidrato de escitalopram (5 a 40 mg/unidad), maleato de fluvoxamina (25 a 300 mg/unidad), clorhidrato de paroxetina (12.5 a 75 mg/unidad), clorhidrato de fluoxetina (30 a 100 mg/unidad), clorhidrato de setralina (25 a 200 mg/unidad), clorhidrato de amitriptilina (10 a 200 mg/unidad), clorhidrato de desipramina (10 a 300 mg/unidad), clorhidrato de nortriptilina (10 a 150 mg/unidad), clorhidrato de duloxetina (20 a 210 mg/unidad), clorhidrato de venlafaxina (37.5 a 150 mg/unidad), sulfato de fenelzina (10 a 30 mg/unidad), clorhidrato de bupropión (200 a 400 mg/unidad) o mirtazapina (7.5 a 90 mg/unidad). Estas formulaciones se usan preferiblemente una vez al día. Para una dosificación dos veces al día, la cantidad de agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  es preferiblemente la mitad de la cantidad incluida en la formulación una vez al día y el fármaco que trata la depresión coformulado es la mitad de la cantidad especificada.

Las formulaciones de tabletas o cápsulas especificadas de la Tabla 1 pueden incluir la coformulación con un fármaco para tratar la hipertensión. Los fármacos para el tratamiento de la hipertensión que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a maleato de enalapril (2.5 a 40 mg/unidad), captopril (2.5 a 150 mg/unidad), lisinopril (10 a 40 mg/unidad), clorhidrato de benazepril (10 a 80 mg/unidad), clorhidrato de quinapril (10 a 80 mg/unidad), peridopril erbumina (4 a 8 mg/unidad), ramipril (1.25 a 20 mg/unidad), trandolapril (1 a 8 mg/unidad), fosinopril sódico (10 a 80 mg/unidad), clorhidrato de moexipril (5 a 20 mg/unidad), losartán potásico (25 a 200 mg/unidad), irbesartán (75 a 600 mg/unidad), valsartán (40 a 600 mg/unidad), candesartán cilexetilo (4 a 64 mg/unidad), olmesartán medoxamil (5 a 80 mg/unidad), telmisartán (20 a 160 mg/unidad), mesilato de eprosartán (75 a 600 mg/unidad), atenolol (25 a 200 mg/unidad), clorhidrato de propranolol (10 a 180 mg/unidad), tartrato de metoprolol, succinato o fumarato (todos a 25 a 400 mg/unidad), nadolol (20 a 160 mg/unidad), clorhidrato de betaxolol (10 a 40 mg/unidad), clorhidrato de acebutolol (200 a 800 mg/unidad), pindolol (5 a 20 mg/unidad), fumarato de bisoprolol (5 a 20 mg/unidad), nifedipina (15 a 100 mg/unidad), felodipina (2.5 a 20 mg/unidad), besilato de amlodipina (2.5 a 20 mg/unidad), nicardipina (10 a 40 mg/unidad), nisoldipina (10 a 80 mg/unidad), clorhidrato de terazosina (1 a 20 mg/unidad), mesilato de doxazosina (4 a 16 mg/unidad), clorhidrato de prazosina (2.5 a 10 mg/unidad) o clorhidrato de alfuzosina (10 a 20 mg/unidad). Estas formulaciones se usan preferiblemente una vez al día. Para una dosificación dos veces al día, la cantidad de agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  es preferiblemente la mitad de la cantidad incluida en la formulación una vez al día y el fármaco para el tratamiento de la hipertensión coformulado es la mitad de la cantidad especificada.

Las formulaciones de tabletas o cápsulas especificadas de la Tabla 1 pueden incluir la coformulación con un diurético para tratar el edema. Los diuréticos que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a hidrocloreuro de amilorida (1 a 10 mg/unidad), espironolactona (10 a 100 mg/unidad), triamtereno (25 a 200 mg/unidad), bumetanida (0.5 a 4 mg/unidad) unidad), furosemida (10 a 160 mg/unidad), ácido etacrínico o etacrinato de sodio (todos a 10 a 50 mg/unidad), tosemida (5 a 100 mg/unidad), clortalidona (10 a 200 mg/unidad), indapamida (1 a 5 mg/unidad), hidroclorotiazida (10 a 100 mg/unidad), clorotiazida (50 a 500 mg/unidad), bendroflumetiazida (5 a 25 mg/unidad), hidroflumetiazida (10 a 50 mg/unidad), miciltotiazida (1 a 5 mg/unidad), o politiazida (1 a 10 mg/unidad). Estas formulaciones se usan preferiblemente una vez al día. Para una dosificación dos veces al día, la cantidad de agente

de apertura del canal  $K_{ATP}$  es preferiblemente la mitad de la cantidad incluida en la formulación una vez al día y el diurético coformulado es la mitad de la cantidad especificada.

Las formulaciones de tabletas o cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la coformulación con un fármaco para tratar la inflamación o el dolor. Los fármacos para tratar la inflamación o el dolor que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a aspirina (100 a 1000 mg/unidad), clorhidrato de tramadol (25 a 150 mg/unidad), gabapentina (100 a 800 mg/unidad), acetaminofeno (100 a 1000 mg/unidad), carbamazepina (100 a 400 mg/unidad), ibuprofeno (100 a 1600 mg/unidad), ketoprofeno (12 a 200 mg/unidad), fenprofeno sódico (100 a 600 mg/unidad), flurbiprofeno sódico o flurbiprofeno (ambos a 50 a 200 mg/unidad), o combinaciones de cualquiera de estos con un esteroide o aspirina. Estas formulaciones se usan preferiblemente una vez al día. Para una dosificación dos veces al día, la cantidad de agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  es preferiblemente la mitad de la cantidad incluida en la formulación una vez al día y el diurético coformulado es la mitad de la cantidad especificada.

Las formulaciones de tabletas o cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la coformulación con un fármaco para tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad, incluidas las especificadas anteriormente para el tratamiento de diabetes, colesterol, depresión, hipertensión y edema, o fármacos para tratar la aterosclerosis, osteoartritis, hernia discal, degeneración de rodillas y caderas, cáncer de mama, endometrial, cervical, colon, leucemia y próstata, hiperlipidemia, asma/enfermedad reactiva de las vías respiratorias, cálculos biliares, GERD, apnea obstructiva del sueño, síndrome de hipoventilación por obesidad, hernias ventrales recurrentes, irregularidad menstrual e infertilidad.

Las formulaciones de tabletas o cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la coformulación con un fármaco antipsicótico, la combinación utilizada para tratar la afección psicótica y para tratar o prevenir el aumento de peso, la dislipidemia o la tolerancia alterada a la glucosa en el individuo tratado. Los fármacos para tratar diversas afecciones psicóticas que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a litio o una sal del mismo (250 a 2500 mg/unidad), carbamazepina o una sal del mismo (50 a 1200 mg/unidad), valproato, ácido valproico o divalproex (125 a 2500 mg/unidad), lamotrigina (12.5 a 200 mg/unidad), olanzapina (5 a 20 mg/unidad), clozapina (12.5 a 450 mg/unidad) o risperidona (0.25 a 4 mg/unidad) unidad). Estas coformulaciones están destinadas preferiblemente para la administración una vez al día. Para una dosificación dos veces al día, la cantidad de agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  es preferiblemente la mitad de la cantidad incluida en la formulación una vez al día y el antipsicótico coformulado es la mitad de la cantidad especificada.

Las formulaciones de tabletas o cápsulas especificadas en la Tabla 1 pueden incluir la coformulación con un fármaco para tratar o prevenir la lesión isquémica o de reperfusión. Los fármacos para tratar o prevenir la lesión por isquemia o reperfusión que se pueden usar incluyen, entre otros: heparinas de bajo peso molecular (dalteparina, enoxaparina, nadroparina, tinzaparina o danaparoid), ancrd, pentoxifilina, nimodipina, flunarizina, ebselen, tirilazad, clometia, un agonista de AMPA (GYKI 52466, NBQX, YM90K, zonampanel, oMPQX), SYM 2081, selfotel, Cerestat, CP-101,606, dextrofan, dextrometorfan, MK-801, NPS 1502, remacemida, ACEA 1021, GV150526, eliprodil ifenprodil, lubeluzol, naloxona, nalfemeno citicolina, acetil-1-carnitina, nifedipina, resveratrol, un derivado de nitrono, clopidogrel, dabigatram, prasugrel, troxoprodil, AGY-94806 o KAI-9803.

Se proporcionan formulaciones administradas una o dos veces al día a un sujeto obeso o con sobrepeso continuamente para dar como resultado una concentración circulante de agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  suficiente para inducir la pérdida de peso. La pérdida de peso ocurre por la pérdida preferencial de grasa corporal. Se puede producir una pérdida de peso adicional cuando la formulación se administra en combinación con una dieta baja en calorías.

Se proporcionan formulaciones de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  administrados como una dosis única a un sujeto obeso, con sobrepeso o propenso a la obesidad que provocan la inhibición de la secreción de insulina en ayunas o estimulada por glucosa durante aproximadamente 24 horas o durante aproximadamente 18 horas.

Se proporcionan formulaciones de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  administrados como una dosis única a un sujeto obeso, con sobrepeso o propenso a la obesidad que da como resultado la elevación del gasto de energía durante aproximadamente 24 horas o durante aproximadamente 18 horas.

Se proporcionan formulaciones de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  administrados como una dosis única a un sujeto obeso, con sobrepeso o propenso a la obesidad que da como resultado la elevación de la beta oxidación de la grasa durante aproximadamente 24 horas o durante aproximadamente 18 horas.

Se proporcionan formulaciones de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  administrados como una dosis única a un sujeto hiperfágico obeso, con sobrepeso o propenso a la obesidad que provocan la inhibición de la hiperfagia durante aproximadamente 24 horas o durante aproximadamente 18 horas.

Se proporcionan formulaciones administradas una o dos veces al día (por 24 horas) a un sujeto que continuamente dan como resultado una concentración circulante de agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  suficiente para inducir el reposo de las células beta o la sensibilidad a la insulina mejorada o ambas. Tal reposo de células beta y mejoras en la sensibilidad a la insulina pueden contribuir al tratamiento efectivo de la diabetes tipo I, diabetes tipo II y prediabetes. Tal reposo de células beta y mejoras en la sensibilidad a la insulina pueden contribuir a la restauración efectiva de la tolerancia normal a la glucosa en sujetos diabéticos y prediabéticos tipo II.

Las diversas formulaciones farmacéuticas de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  tienen una variedad de aplicaciones, que incluyen, pero no se limitan a: (1) tratamiento de la obesidad; (2) prevención del aumento de peso en individuos predispuestos a la obesidad; (3) tratamiento de hiperinsulemia o hiperinsulinismo; (4) tratamiento de hipoglucemia; (5) tratamiento de hiperlipidemia, (6) tratamiento de diabetes tipo II, (7) preservación de la función pancreática en diabéticos tipo I; (8) tratamiento del síndrome metabólico (o síndrome X); (9) prevención de la transición de prediabetes a diabetes, (10) corrección de los defectos en la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina que contribuyen a la prediabetes y diabetes tipo II, (11) tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, (12) prevención de lesiones isquémicas o de reperusión, (13) tratar el aumento de peso, la dislipidemia o el deterioro de la tolerancia a la glucosa en sujetos tratados con fármacos antipsicóticos, (14) prevenir el aumento de peso, la dislipidemia o el deterioro de la tolerancia a la glucosa en sujetos tratados con fármacos antipsicóticos y (15) el tratamiento de cualquier enfermedad donde la hiperlipidemia, hiperinsulemia, hiperinsulinismo, hiperlipidemia, hiperfagia u obesidad son factores que contribuyen a la gravedad o progresión de la enfermedad, el síndrome de Prader-Willi.

En una realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  a un individuo con sobrepeso u obesidad como una dosificación oral sólida una vez por 24 horas, opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, para inducir la pérdida de peso. En realizaciones adicionales, el individuo (a) no es un diabético tipo I, (b) no es un diabético tipo II, (c) no está experimentando hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, (d) no tiene síndrome metabólico, o (e) no está experimentando hipertensión maligna.

En una realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  a un individuo con sobrepeso u obesidad como una dosificación oral sólida dos veces por 24 horas, opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, para inducir la pérdida de peso. Este tratamiento puede ser el único tratamiento para inducir la pérdida de peso. En realizaciones adicionales, el individuo con sobrepeso u obesidad (a) no tiene un tumor secretor de insulina, (b) no padece el Síndrome de Ovario Poliquístico, (c) no es diabético tipo I, (d) no es diabético tipo II, (e) no tiene síndrome metabólico, (f) no experimenta hipoglucemia crónica recurrente o inducida por fármacos, (g) no ha sido tratado por esquizofrenia con haloperidol o (h) no está experimentando hipertensión maligna. En realizaciones adicionales, el adolescente con sobrepeso u obesidad (a) no ha sido diagnosticado como diabético tipo I o tipo II, (b) no está experimentando hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, o (c) no ha sido diagnosticado como que tiene síndrome metabólico.

En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  a un individuo con sobrepeso u obesidad como una forma de dosificación oral sólida tres veces por 24 horas, opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, para inducir la pérdida de peso. Este tratamiento puede ser el único tratamiento para inducir la pérdida de peso. En otras realizaciones, el individuo con sobrepeso u obesidad (a) no tiene un tumor secretor de insulina, (b) no padece el Síndrome de Ovario poliquístico, (c) no es un diabético tipo I, (d) no es un diabético tipo II, (e) no tiene síndrome metabólico, o (f) no está experimentando hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos.

En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  a un adolescente con sobrepeso u obesidad como una forma de dosificación oral sólida tres veces por 24 horas, opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, para inducir la pérdida de peso. Este tratamiento puede ser el único tratamiento para inducir la pérdida de peso. En realizaciones adicionales, el adolescente con sobrepeso u obesidad es (a) un diabético tipo I o tipo II, (b) no experimenta hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos o (c) no tiene síndrome metabólico.

En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  como una forma de dosificación oral sólida tres veces por 24 horas, opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, para inducir la pérdida de peso a un adulto con sobrepeso u obesidad que (a) no recibe inyecciones de glucagón simultáneamente. triyodotiroxina o furosemida, (b) no está siendo tratado por esquizofrenia con haloperidol, o (c) no está experimentando hipertensión maligna.

En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  a un individuo con sobrepeso u obesidad como una forma de dosificación oral sólida cuatro veces por 24 horas, opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, para inducir la pérdida de peso.

En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  a un individuo con sobrepeso u obesidad como una forma de dosificación oral sólida administrada de una, dos, tres o cuatro veces por 24 horas, opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, para inducir la pérdida de peso en una dosis diaria de 50 a 275 mg. En una realización adicional, el individuo con sobrepeso u obesidad (a) no es diabético tipo I, (b) no es diabético tipo II, (c) no sufre hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, o (d) no tiene síndrome metabólico

En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  a un individuo con sobrepeso u obesidad como una forma de dosificación oral sólida administrada de una, dos, tres o cuatro veces por 24 horas, opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, para inducir la pérdida de peso en una dosis diaria de 130 a 275 mg. En una realización adicional, el individuo con sobrepeso u obesidad (a) no es diabético tipo I, (b) no es diabético tipo II, (c) no sufre hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, o (d) no tiene síndrome metabólico.

En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  a un individuo con sobrepeso u obesidad como una forma de dosificación oral sólida una, dos, tres o cuatro veces por 24 horas, opcionalmente en combinación con

la hormona del crecimiento, para mantener una pérdida de peso, ya que es preferible mantener el peso en una persona obesa una vez que se ha producido una pérdida de peso cuando la alternativa es que recupere el peso. En una realización adicional, la dosis diaria administrada del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  es de 50 a 275 mg.

5 En otras realizaciones, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  como una forma de dosificación oral sólida a un individuo con sobrepeso, obeso o propenso a la obesidad, opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, para (a) elevar el gasto de energía, (b) elevar la beta oxidación de la grasa, o (c) reducir las concentraciones circulantes de triglicéridos.

10 En otras realizaciones, una dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  se administra sobre una base prolongada a un individuo que lo necesite para inducir la pérdida de peso del 25%, 50% o 75% de la grasa corporal inicial.

En otra realización, una dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  se administra de forma prolongada a un individuo que lo necesite, opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, para inducir (a) la pérdida preferencial de grasa corporal o (b) la pérdida preferencial de grasa visceral.

15 En realizaciones adicionales, una dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  se administra de forma prolongada una, dos o tres veces por 24 horas a dosis diarias de 50 a 275 mg a un individuo, opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, para (a) inducir la pérdida del 25%, 50% o 75% de la grasa corporal inicial, (b) inducir la pérdida preferencial de grasa corporal, o (c) inducir la pérdida preferencial de grasa visceral.

20 En otra realización, se administra una dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  a un individuo, opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, para inducir la pérdida preferencial de grasa corporal e inducir la reducción de triglicéridos circulantes.

En otra realización, una dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  se coadministra con la hormona del crecimiento.

25 En aún otra realización, una dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  se coadministra con la hormona del crecimiento y opcionalmente uno o más de sibutramina, orlistat, rimonabant, un supresor del apetito, un antidepresivo, un antiepiléptico, un diurético que no es furosemida, un fármaco que induce la pérdida de peso por un mecanismo distinto de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , un fármaco que induce la pérdida de peso por un mecanismo distinto de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  pero no es metformina, furosemida o triyodotiroxina, o un fármaco que reduce la presión arterial, para inducir la pérdida de peso y/o tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad en un individuo con sobrepeso, obeso o propenso a la obesidad. En realizaciones adicionales, el individuo con sobrepeso, obeso o propenso a la obesidad (a) es un diabético tipo I, (b) no es un diabético tipo II, (c) no padece hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, o (d) no tiene síndrome metabólico.

30 En otra realización, una dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  se coadministra con la hormona del crecimiento y opcionalmente uno o más de un antidepresivo, un fármaco que reduce la presión arterial, un fármaco que reduce el colesterol, un fármaco que aumenta el HDL, un antiinflamatorio que no es un inhibidor de Cox-2, un fármaco que reduce los triglicéridos circulantes, a un individuo con sobrepeso, obeso o propenso a la obesidad para inducir la pérdida de peso y/o tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad. En realizaciones adicionales, el individuo con sobrepeso, obeso o propenso a la obesidad (a) no es diabético tipo I, (b) no es diabético tipo II, (c) no sufre hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, o (d) no tiene síndrome metabólico.

35 En otra realización, una dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  se coadministra con la hormona del crecimiento y opcionalmente uno o más de un fármaco que reduce la presión arterial, un fármaco que reduce el colesterol, un fármaco que aumenta el HDL, un antiinflamatorio que no es un inhibidor de Cox-2, un fármaco que reduce los triglicéridos circulantes, para mantener el peso y/o tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad en una persona con sobrepeso, obeso o propenso a la obesidad, suficiente para mantener el peso de manera continua, ya que es preferible mantener el peso en una persona obesa una vez que se ha producido una pérdida de peso, cuando la alternativa es que recupere el peso. En realizaciones adicionales, el individuo con sobrepeso, obeso o propenso a la obesidad (a) no es diabético tipo I, (b) no es diabético tipo II, (c) no sufre hipoglucemia crónica, recurrente o inducida por fármacos, o (d) no tiene síndrome metabólico.

40 En realizaciones adicionales, una formulación en tableta de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  se usa para administrar una dosis terapéuticamente efectiva de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  a un individuo obeso, con sobrepeso u obesidad que lo necesite para tratar la obesidad, para (a) proporcionar reposo de células beta, (b) tratar la diabetes tipo I o tipo II, o (c) prevenir la aparición de diabetes.

45 En realizaciones adicionales, se coadministra una forma de dosificación oral sólida o formulación en tableta de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  con la hormona del crecimiento y opcionalmente uno o más de fentermina o un derivado de la misma a un adulto o adolescente obeso para inducir la pérdida de peso y/o tratar la obesidad y comorbilidades asociadas a la obesidad. En realizaciones adicionales, se coadministra una forma de dosificación oral sólida o formulación en tableta de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  con fentermina o un derivado, opcionalmente

55

en combinación con la hormona del crecimiento, a un adulto o adolescente obeso para tratar el síndrome metabólico en un paciente en necesidad del mismo.

5 En realizaciones adicionales, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  a dosis de 50 a 275 mg/día se coadministra con la hormona del crecimiento y opcionalmente uno o más de fentermina o un derivado del mismo a dosis diarias de 15 a 37.5 mg a un Individuo con sobrepeso u obesidad para inducir la pérdida de peso, para tratar el síndrome metabólico o para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad. En otra realización, una formulación en tableta se coadministra con la hormona del crecimiento y opcionalmente uno o más de fentermina o un derivado de la misma para tratar el síndrome metabólico en un paciente.

10 En otra realización, se usa una formulación de disolución rápida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, para proporcionar una dosis terapéuticamente efectiva a un paciente que lo necesite.

15 En realizaciones adicionales, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, una vez por 24 horas a dosis de 125 mg a 275 mg a un individuo con sobrepeso u obesidad que no es diabético tipo II y no está siendo tratado por hipoglucemia nocturna.

En realizaciones adicionales, un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  se formula como una tableta o cápsula para administración oral. La tableta o cápsula puede coformularse con metformina. En otra realización, un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  se formula como una suspensión oral, y la suspensión oral puede encapsularse adicionalmente en otra realización.

20 En otra realización, una sal farmacéutica de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  se formula como una tableta o cápsula para administración oral, o como una suspensión oral o como una solución oral, o como una solución oral que está encapsulada. Si el abridor es diazóxido, la sal, preferiblemente no es una sal de sodio.

25 En otra realización, un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  se coformula con hidroclorotiazida, clorotiazida, ciclotiazida, benzotiazida, metiltotiazida, bendroflumetiazida, hidroflumetiazida, triclormetiazida o politiazida en una formulación farmacéutica adecuada para administración oral.

30 Tras la administración de las formulaciones proporcionadas en el presente documento a humanos o animales, se observan algunos o todos los siguientes efectos: (1) se reduce la producción de lipoproteína lipasa por los adipocitos; (2) lipólisis mejorada por adipocitos; (3) se reduce la expresión de ácido graso sintasa por los adipocitos; (4) se reduce la actividad de los adipocitos de gliceraldehídos fosfato deshidrogenasa; (5) los adipocitos sintetizan y almacenan poco o ningún triglicérido nuevo; (6) expresión mejorada del receptor adrenérgico  $\beta_3$  ( $\beta_3AR$ ) una mejora en la función adrenérgica en los adipocitos; (7) secreción de insulina estimulada por glucosa reducida por las células B pancreáticas; (8) disminución de la insulinemia; (9) niveles de glucosa en sangre mejorados; (10) aumento de la expresión de la proteína 1 de desacoplamiento en adipocitos; (11) termogénesis mejorada en tejido adiposo blanco y marrón; (12) reducción de la concentración de triglicéridos en plasma; (13) disminución de las concentraciones circulantes de leptina; (14) sobrerregulación de los receptores de insulina; (15) absorción de glucosa mejorada; (16) hiperplasia adipocítica reducida; (17) hipertrofia de adipocitos reducida; (18) tasas reducidas de conversión de preadipocitos en adipocitos; (19) tasas reducidas de hiperfagia, (20) mayor protección del CNS, el corazón y otros tejidos contra la lesión isquémica o por reperfusión, (21) sensibilidad a la insulina mejorada, (22) concentraciones elevadas de insulina en CSF, (23) concentraciones elevadas de adiponectina circulante, (25) concentraciones reducidas de triglicéridos circulantes, (26) mejora del reposo de células beta y/o (27) aumento de la masa corporal magra.

35 Las concentraciones de umbral de la presente invención incluyen aquellas concentraciones circulantes de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, que resultan de la administración del fármaco como una formulación i.v., una formulación oral de liberación inmediata, una formulación de liberación controlada, una formulación transdérmica o una formulación intranasal para un individuo con sobrepeso u obeso que da como resultado (1) supresión medible de los niveles de insulina en ayunas, (2) supresión de los niveles de insulina en ayunas por al menos el 20% de la medición inicial en el mismo individuo antes del tratamiento con un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , (3) la supresión de los niveles de insulina en ayunas en al menos un 30% de la medición inicial en el mismo individuo antes del tratamiento con los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , (4) supresión de los niveles de insulina en ayunas en al menos un 40% desde la medición inicial en el mismo individuo antes del tratamiento con un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , (5) supresión de los niveles de insulina en ayunas en al menos un 50% desde la medición inicial en el mismo individuo antes del tratamiento con agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , (6) supresión de los niveles de insulina en ayunas en al menos un 60% de la medición inicial en el mismo individuo antes del tratamiento con agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , (7) supresión de los niveles de insulina en ayunas en al menos un 70% desde la medición inicial en el mismo individuo antes del tratamiento con los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , (8) supresión de los niveles de insulina en ayunas en al menos un 80% desde la medición inicial en el mismo individuo antes del tratamiento con agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , (9) pérdida de peso, (10) elevación del gasto de energía en reposo o (11) elevación de la oxidación de grasas o ácidos grasos.

Los efectos de umbral de la presente invención incluyen aquellas concentraciones circulantes de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  que resultan de la administración de una formulación i.v. del fármaco, o una formulación oral de liberación inmediata del fármaco, o una formulación de liberación controlada del fármaco, o una formulación de liberación sostenida, o una formulación transdérmica, o una formulación intranasal del fármaco a un individuo propenso a la obesidad que da como resultado (1) la pérdida de peso, y (2) el mantenimiento del peso.

Los efectos de umbral de la presente invención incluyen aquellas concentraciones circulantes de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  que resultan de la administración de una formulación i.v. del fármaco, o una formulación oral de liberación inmediata del fármaco, o una formulación de liberación controlada del fármaco, o una formulación de liberación sostenida, o una formulación transdérmica, o una formulación intranasal del fármaco a un individuo prediabético que da como resultado prevención de la transición a la diabetes.

Los efectos de umbral de la presente invención incluyen aquellas concentraciones circulantes de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  que resultan de la administración de una formulación i.v. del fármaco, o una formulación oral de liberación inmediata del fármaco, o una formulación de liberación controlada del fármaco, o una formulación de liberación sostenida, o una formulación transdérmica, o una formulación intranasal del fármaco a un individuo con diabetes tipo 1 que da como resultado el reposo de células beta.

El modo de acción por el cual se mantiene o pierde peso como resultado de la administración prolongada de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  a individuos con sobrepeso, obesos o propensos a la obesidad, según se proporciona en este documento, incluye, pero no se limita a uno o más de (1) gasto de energía mejorado, (2) aumento de la oxidación de grasas y ácidos grasos, (3) aumento de la lipólisis en el tejido adiposo, (4) aumento de la absorción de glucosa por los tejidos, aumento de la sensibilidad a la insulina, (5) mejora de la respuesta beta adrenérgica y (6) aumento de la masa corporal cuerpo magra. El modo de acción por el cual se mantiene o pierde peso como resultado de la administración prolongada de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  a individuos obesos o propensos a la obesidad, como se proporciona aquí, también puede incluir la supresión del apetito.

La administración prolongada de formulaciones farmacéuticas de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  a humanos o animales con sobrepeso u obesos, opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, produce una pérdida de peso sustancial y sostenida que incluye algunos o todos los siguientes efectos: (1) pérdida preferencial de grasa corporal; (2) pérdida de más del 25% de la masa de grasa corporal inicial; (3) pérdida de más del 50% de la masa de grasa corporal inicial; (4) pérdida de más del 75% de la masa de grasa corporal inicial; (5) aumento significativo en el gasto de energía en reposo; (6) aumento en la oxidación de grasas y ácidos grasos; (7) reducción de la presión arterial; (8) se reduce la producción de lipoproteína lipasa por los adipocitos; (9) lipólisis mejorada por adipocitos; (10) se reduce la expresión de ácido graso sintasa por los adipocitos; (11) se reduce la actividad de los adipocitos de gliceraldehídos fosfato deshidrogenasa; (12) los adipocitos sintetizan y almacenan poco o ningún triglicérido nuevo; (13) expresión mejorada del receptor adrenérgico  $\beta_3$  ( $\beta_3AR$ ) y una mejora en la función adrenérgica en los adipocitos; (14) secreción de insulina estimulada por glucosa reducida por las células B pancreáticas; (15) disminución de la insulinemia; (16) niveles de glucosa en sangre mejorados; (17) aumento de la expresión de la proteína de desacoplamiento 1 en los adipocitos; (18) termogénesis mejorada en tejido adiposo blanco y marrón; (19) reducción de la concentración de triglicéridos en plasma; (20) disminución de las concentraciones circulantes de leptina; (21) sobrerregulación de los receptores de insulina; (22) absorción de glucosa mejorada; (23) hiperplasia adipocítica reducida; (24) hipertrofia de adipocitos reducida; (25) tasas reducidas de conversión de preadipocitos en adipocitos; (26) tasas reducidas de hiperfagia; (27) la pérdida secuencial primero del tejido adiposo metabólicamente más activo (visceral), seguida de la pérdida de menos tejido adiposo metabólicamente activo, (28) elevación de las concentraciones de adiponectina circulante, (29) elevación de los niveles de insulina en el fluido cerebroespinal, (30) ARNm de insulina de islote mejorado y contenido de insulina, (31) eficiencia metabólica mejorada de la insulina o (32) aumento de la masa corporal magra.

La administración prolongada de formulaciones de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a humanos o animales propensos a la obesidad, incluidas las personas que se han sometido a diversos tipos de cirugía bariátrica, da como resultado un mantenimiento sostenido del peso que incluye algunos o todos los siguientes efectos: (1) aumento del gasto de energía en reposo; (2) aumento en la oxidación de grasas y ácidos grasos; (3) reducción de la presión arterial; (4) se reduce la producción de lipoproteína lipasa por los adipocitos; (5) lipólisis mejorada por adipocitos; (6) se reduce la expresión de ácido graso sintasa por los adipocitos; (7) se reduce la actividad de los adipocitos de la gliceraldehído fosfato deshidrogenasa; (8) los adipocitos sintetizan y almacenan poco o ningún triglicérido nuevo; (9) expresión mejorada del receptor adrenérgico  $\beta_3$  ( $\beta_3AR$ ) y mejora en la función adrenérgica en los adipocitos; (10) secreción de insulina estimulada por glucosa reducida por las células B pancreáticas; (11) disminución de la insulinemia; (12) niveles de glucosa en sangre mejorados; (13) aumento de la expresión de la proteína 1 de desacoplamiento en los adipocitos; (14) termogénesis mejorada en tejido adiposo blanco y marrón; (15) reducción de la concentración de triglicéridos en plasma; (16) disminución de la concentración de leptina circulante; (17) sobrerregulación de los receptores de insulina; (18) absorción de glucosa mejorada; (19) hiperplasia adipocítica reducida; (20) hipertrofia de adipocitos reducida; (21) tasas reducidas de conversión de preadipocitos en adipocitos; y (22) tasas reducidas de hiperfagia, (23) concentración elevada de adiponectina circulante, (24) niveles elevados de insulina en el fluido cerebroespinal, (25) ARNm de insulina de islote mejorado y contenido de insulina, o (26) eficiencia metabólica mejorada de la insulina.

La administración inmediata o prolongada de formulaciones de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a humanos o animales prediabéticos o diabéticos tipo I da como resultado la prevención de la falla de las células beta, el control glucémico mejorado y la prevención de la transición de la prediabetes a la diabetes, incluyendo algunos o todos los siguientes efectos: (1) aumento en el gasto de energía en reposo; (2) aumento en la oxidación de grasas y ácidos grasos; (3) reducción de la presión arterial; (4) se reduce la producción de lipoproteína lipasa por los adipocitos; (5) lipólisis mejorada por adipocitos; (6) se reduce la expresión de ácido graso sintasa por los adipocitos; (7) se reduce la actividad de los adipocitos de la gliceraldehído fosfato deshidrogenasa; (8) los adipocitos sintetizan y almacenan poco o ningún triglicérido nuevo; (9) expresión mejorada del receptor adrenérgico  $\beta_3$  ( $\beta_3AR$ ) y una mejora en la función adrenérgica en los adipocitos; (10) secreción de insulina estimulada por glucosa reducida por las células B pancreáticas; (11) disminución de la insulinemia; (12) niveles de glucosa en sangre mejorados; (13) aumento de la expresión de la proteína 1 de desacoplamiento en los adipocitos; (14) termogénesis mejorada en tejido adiposo blanco y marrón; (15) reducción de la concentración de triglicéridos en plasma; (16) disminución de las concentraciones circulantes de leptina; (17) regulación positiva de los receptores de insulina; (18) absorción de glucosa mejorada; (19) hiperplasia adipocítica reducida; (20) hipertrofia de adipocitos reducida; (21) tasas reducidas de conversión de preadipocitos en adipocitos; (22) tasas reducidas de hiperfagia, (23) concentraciones elevadas de adiponectina circulante, (24) niveles elevados de insulina en el fluido cerebroespinal, (25) ARNm de insulina de islote mejorado y contenido de insulina, o (26) eficiencia metabólica mejorada de la insulina.

La administración inmediata o prolongada de formulaciones de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a humanos o animales que están en riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular o sometidos a un procedimiento quirúrgico que restablece el flujo sanguíneo al corazón o al cerebro da como resultado mejores resultados terapéuticos después de la cirugía, o después de la aparición de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular al mejorar la supervivencia del tejido después de que se restablece el flujo sanguíneo, se reduce el aturdimiento del tejido y se altera la naturaleza de las respuestas inflamatorias.

Las formulaciones farmacéuticas que se proporcionan aquí están diseñadas para usarse en el tratamiento de la obesidad, la hiperlipidemia, la hipertensión, el mantenimiento del peso, la diabetes tipo I, la prediabetes, la diabetes tipo II o cualquier afección en la que la pérdida de peso, la reducción de los triglicéridos circulantes o el reposo de las células beta contribuyan a que los resultados terapéuticos proporcionen una variedad de cambios críticos en las respuestas farmacodinámicas y farmacocinéticas a las dosis administradas de los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, cuyos cambios incluyen uno o más de los siguientes: (1) extender el efecto farmacodinámico de una dosis administrada a más de 24 horas, medido por la supresión de la secreción de insulina, (2) proporcionar una absorción sustancial del ingrediente farmacéutico activo en el intestino delgado, (3) proporcionar una absorción sustancial del ingrediente farmacéutico activo en el intestino grueso, (4) dar como resultado una reducción de la  $C_{m\acute{a}x}$  frente a los productos actuales de suspensión oral o cápsula para la misma dosis administrada de ingrediente farmacéutico activo, (5) proporcionar concentraciones circulantes de ingrediente farmacéutico activo no unido por encima de las concentraciones de umbral durante 24 o más horas a partir de una dosis administrada única, y (6) proporcionar una absorción de fármaco más consistente por parte de los individuos tratados en comparación con las existentes formulaciones de cápsulas.

Las coformulaciones farmacéuticas de la presente invención diseñadas para tratar un rango de afecciones en humanos y animales incluyen la combinación de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  con la hormona del crecimiento y opcionalmente uno o más de: (1) un diurético, (2) un fármaco que reduce la presión sanguínea, (3) un fármaco que suprime el apetito, (4) un antagonista del receptor de cannabinoides, (5) un fármaco que suprime esa acción de las lipasas gástricas, (6) cualquier fármaco que se use para inducir la pérdida de peso, (7) un fármaco que reduce el colesterol, (8) un fármaco que reduce el colesterol unido a LDL, (9) un fármaco que mejora la sensibilidad a la insulina, (10) un fármaco que mejora la utilización o absorción de glucosa, (11) un fármaco que reduce la incidencia de placa aterosclerótica, (12) un fármaco que reduce la inflamación, (13) un fármaco que es antidepresivo, (14) un fármaco que es antiepiléptico o (15) un fármaco que es antipsicótico.

El tratamiento de humanos o animales de la presente invención usando formulaciones farmacéuticas de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, da como resultado una menor incidencia de efectos secundarios adversos que incluyen, pero no se limitan a, edema, retención de fluidos, tasas reducidas de excreción de sodio, cloruro y ácido úrico, hiperglucemia, cetoacidosis, náuseas, vómitos, dispepsia, íleo y dolores de cabeza. Estas reducciones en la frecuencia de los efectos secundarios adversos se logran: (1) iniciando la dosificación de individuos a dosis subterapéuticas y de forma gradual aumentando la dosis diariamente hasta que se alcanza la dosis terapéutica donde el número de días durante el cual la dosis aumenta se realiza de 2 a 10, (2) el uso de la dosis efectiva más baja para lograr el efecto terapéutico deseado, (3) el uso de una formulación farmacéutica que retrasa la liberación de la sustancia activa hasta que se complete el tránsito gástrico, (4) el uso de una formulación farmacéutica que retrasa la liberación de la sustancia activa hasta que se completa el tránsito gástrico, (5) el uso de una formulación farmacéutica que da como resultado niveles pico de fármaco circulantes más bajos en comparación con una formulación en cápsula o suspensión oral de liberación inmediata para la misma dosis administrada, y (6) optimizar el momento de la administración de la dosis dentro del día y en relación con las comidas.

El tratamiento de pacientes que sufren del síndrome de Prader-Willi, con la presente invención que usa formulaciones farmacéuticas de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, da como resultado algunos o todos los siguientes resultados terapéuticos: (1) pérdida de peso, (2) tasas reducidas de

aumento de peso, (3) inhibición de hiperfagia, (4) menor incidencia de tolerancia alterada a la glucosa, prediabetes o diabetes, (5) menor incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva, (6) menor hipertensión y (7) menor tasa de mortalidad por cualquier causa.

5 El tratamiento de sujetos prediabéticos con la presente invención utilizando formulaciones farmacéuticas de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, produce algunos o todos los siguientes resultados terapéuticos: (1) pérdida de peso, (2) restauración de la tolerancia normal a la glucosa, (3) tasas demoradas de progresión a diabetes, (4) hipertensión reducida y (5) tasas reducidas de mortalidad por todas las causas.

10 El tratamiento de sujetos diabéticos con la presente invención usando formulaciones farmacéuticas de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, produce algunos o todos los siguientes resultados terapéuticos: (1) pérdida de peso, (2) restauración de la tolerancia normal a la glucosa, (3) tasas retrasadas de progresión de la diabetes, (4) mejoras en la tolerancia a la glucosa, (5) reducción de la hipertensión y (6) tasas reducidas de mortalidad por todas las causas.

15 La coadministración de fármacos con formulaciones de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  en el tratamiento de enfermedades de sujetos humanos y animales con sobrepeso, obesos o propensos a la obesidad implica la coadministración de una formulación farmacéuticamente aceptable de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  con una formulación aceptable de hormona del crecimiento y opcionalmente uno o más de: (1) Sibutramina, (2) orlistat, (3) Rimonabant, (4) un fármaco que sea un supresor del apetito, (5) cualquier fármaco utilizado para inducir la pérdida de peso en un individuo obeso o con sobrepeso, (6) un diurético no tiazídico, (7) un fármaco que reduzca el colesterol, (8) un fármaco que aumente el colesterol HDL, (9) un fármaco que reduzca el colesterol LDL, (10) un fármaco que reduzca la presión arterial, (11) un fármaco que sea un antidepresivo, (12) un fármaco que mejore la sensibilidad a la insulina, (13) un fármaco que mejore la utilización y la absorción de glucosa (14) un fármaco que sea un antiepiléptico, (15) un fármaco que sea un anti-inflamatorio, o (16) un fármaco que reduzca los triglicéridos circulantes.

25 La coadministración de fármacos con formulaciones de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  en el tratamiento o prevención de aumento de peso, dislipidemia o tolerancia alterada a la glucosa en sujetos tratados con fármacos antipsicóticos implica la coadministración de una formulación farmacéuticamente aceptable de agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$  con la hormona del crecimiento y opcionalmente uno o más de una formulación aceptable de: litio, carbamazepina, ácido valproico y divalproex, y lamotrigina, antidepresivos generalmente clasificados como inhibidores de monoaminoxidasa que incluyen isocarboxazida, sulfato de fenelzina y sulfato de tranilcipromina, antidepresivos tricíclicos que incluyen doxepina, clomipramina, amitriptilina, maproilina, desipromina, nortriptilina, desipramina, doxepina, trimipramina, imipramina y protriptilina, antidepresivos tetracíclicos incluyendo mianserina, mirtazapina, maprotilina, oxaprotlina, delequamina, levoprotlina, triflucarbina, setiptilina, lortalalina, azipramine, maleato aptazapin y pirlindol, y los principales tranquilizantes y antipsicóticos atípicos que incluyen paloproxidol, perfenazina, tioridazina, risperidona, clozapina, olanzapina y clorpromazina.

35 En una realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo con sobrepeso u obesidad como una suspensión oral, o una cápsula o tableta de liberación inmediata o una formulación de liberación controlada o una formulación transdérmica o una formulación intranasal para alcanzar y mantener la concentración umbral requerida para reducir de manera considerable los niveles de insulina en ayunas durante un período prolongado. Preferiblemente, la formulación del agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  reduce los niveles de insulina en ayunas en al menos un 20%, más preferiblemente en al menos un 30%, más preferiblemente en al menos un 40%, más preferiblemente en al menos un 50%, más preferiblemente en al menos un 60% más preferiblemente en al menos un 70%, y más preferiblemente en al menos un 80%. Los niveles de insulina en ayunas se miden comúnmente mediante la prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT). Después de un ayuno nocturno, un paciente ingiere una cantidad conocida de glucosa. Los niveles iniciales de glucosa se determinan midiendo los niveles de glucosa previos a la prueba en sangre y orina. Los niveles de insulina en la sangre se miden mediante una extracción de sangre cada hora después de consumir la glucosa hasta por tres horas. En un ensayo de glucosa en ayunas, los individuos con valores de glucosa en plasma superiores a 200 mg/dl a las 2 horas después de la carga de glucosa indican una tolerancia a la glucosa alterada.

50 En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo con sobrepeso u obesidad como una suspensión oral, o una cápsula o tableta de liberación inmediata o una formulación de liberación controlada o una formulación transdérmica o una formulación intranasal para alcanzar y mantener la concentración umbral requerida para inducir la pérdida de peso durante un período prolongado.

55 En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo con sobrepeso u obesidad como una suspensión oral, o una cápsula o tableta de liberación inmediata o una formulación de liberación controlada o una formulación transdérmica o una formulación intranasal para alcanzar y mantener la concentración umbral requerida para elevar el gasto de energía en reposo durante un período prolongado.

- 5 En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo con sobrepeso u obesidad como una suspensión oral, o una cápsula o tableta de liberación inmediata o una formulación de liberación controlada o una formulación transdérmica o una formulación intranasal para alcanzar y mantener la concentración umbral requerida para elevar la oxidación de grasas y ácidos grasos durante un período prolongado.
- 10 En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo propenso a la obesidad como una suspensión oral, o una cápsula o tableta de liberación inmediata o una formulación de liberación controlada o una formulación transdérmica o una formulación intranasal para alcanzar y mantener la concentración umbral requerida para inducir la pérdida de peso durante un período prolongado.
- 15 En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo propenso a la obesidad como una suspensión oral, o una cápsula o tableta de liberación inmediata o una formulación de liberación controlada o una formulación transdérmica o una formulación intranasal para alcanzar y mantener una concentración de fármaco por encima de la concentración umbral requerida para inducir la pérdida de peso durante un período prolongado.
- 20 En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo con sobrepeso u obesidad como una suspensión oral, o una cápsula o tableta de liberación inmediata o una formulación de liberación controlada o una formulación transdérmica o una formulación intranasal para un período de tiempo prolongado para reducir la grasa corporal en más del 25%, más preferiblemente en al menos un 50%, y más preferiblemente en al menos un 75%.
- 25 En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo con sobrepeso u obesidad como una suspensión oral, o una cápsula o tableta de liberación inmediata o una formulación de liberación controlada o una formulación transdérmica o una formulación intranasal para un período prolongado de tiempo para reducir preferiblemente los depósitos de grasa visceral.
- 30 En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo con sobrepeso u obesidad como una suspensión oral, o una cápsula o tableta de liberación inmediata o una formulación de liberación controlada o una formulación transdérmica o una formulación intranasal para un período prolongado de tiempo para reducir los depósitos de grasa visceral y otros depósitos de grasa.
- 35 En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo normoinsulémico con sobrepeso u obeso como una suspensión oral, o una cápsula o tableta de liberación inmediata o una formulación de liberación controlada o una formulación transdérmica o una formulación intranasal para alcanzar y mantener una concentración de fármaco por encima de la concentración umbral requerida para inducir la pérdida de peso durante un período prolongado.
- 40 En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo prediabético como una suspensión oral, o una cápsula o tableta de liberación inmediata o una formulación de liberación controlada o una formulación transdérmica o una formulación intranasal para alcanzar y mantener una concentración de fármaco por encima de la concentración umbral requerida para prevenir la transición a la diabetes durante un período prolongado.
- 45 En otra realización, se administra un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo diabético tipo 1 como una suspensión oral, o una cápsula o tableta de liberación inmediata o una formulación de liberación controlada o una formulación transdérmica o una formulación intranasal para alcanzar y mantener una concentración de fármaco por encima de la concentración umbral requerida para inducir el reposo de células beta durante un período prolongado.
- 50 En otra realización, se administra una dosis única de una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo que lo necesita que da como resultado una concentración circulante de fármaco activo suficiente para disminuir la secreción de insulina durante 24 horas o más horas
- 55 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se administra de forma prolongada a un individuo que lo necesite no más de una vez por 24 horas, lo que da como resultado una concentración circulante de fármaco activo suficiente para disminuir la secreción de insulina de forma continua.

En otra realización, se administra una dosis única de una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo que lo necesita que da como resultado una concentración circulante de fármaco activo suficiente para elevar los ácidos grasos no esterificados en circulación durante 24 o más horas.

- 5 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se administra de forma prolongada a un individuo que lo necesite no más de una vez por 24 horas, lo que da como resultado una concentración circulante de fármaco activo suficiente para elevar los ácidos grasos no esterificados en circulación de forma continua.

- 10 En otra realización, se administra una dosis única de una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, a un individuo que lo necesite, lo que da como resultado una concentración circulante de fármaco activo suficiente para tratar la hipoglucemia en circulación durante 24 o más horas.

- 15 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se administra de forma prolongada a un individuo que lo necesite no más de una vez por 24 horas, lo que da como resultado una concentración circulante de fármaco activo suficiente para tratar la hipoglucemia de forma continua.

- 20 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se administra de forma prolongada a un individuo que lo necesite no más de una vez por 24 horas, lo que da como resultado una concentración circulante de fármaco activo suficiente para inducir la pérdida de peso de forma continua.

- 25 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se administra de forma prolongada a un individuo que lo necesite no más de una vez por 24 horas, lo que da como resultado una concentración circulante de fármaco activo suficiente para mantener el peso de manera continua, ya que es preferible mantener el peso en una persona obesa una vez que se ha producido una pérdida de peso, cuando la alternativa es que recupere el peso.

En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se administra de forma prolongada a un individuo que lo necesite no más de una vez por 24 horas, lo que da como resultado una concentración circulante de fármaco activo suficiente para reducir los niveles de triglicéridos circulantes de forma continua.

- 30 En otra realización, una dosis única de una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se administra a un individuo que lo necesita que da como resultado una concentración circulante de fármaco activo suficiente para reducir o prevenir la lesión isquémica o de reperfusión en circulación durante 24 horas o más.

- 35 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se administra de forma prolongada a un individuo que lo necesite no más de una vez por 24 horas, lo que da como resultado una concentración circulante de fármaco activo suficiente para reducir o prevenir lesiones isquémicas o de reperfusión de forma continua.

- 40 En otra realización, los efectos adversos del tratamiento frecuente con un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se reducen usando una formulación farmacéuticamente aceptable de diazóxido o sus derivados que se administra a un individuo que lo necesita de forma diaria en la que se sabe que la primera dosis es subterapéutica y la dosis diaria se incrementa subsecuentemente por etapas hasta alcanzar la dosis terapéutica.

- 45 En otra realización, los efectos adversos del tratamiento frecuente con un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se reducen usando una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  que se administra a un individuo que lo necesita de forma diaria en la el ingrediente activo no se libera de la formulación hasta que se completa el tránsito gástrico.

- 50 En otra realización, los efectos adversos del tratamiento frecuente con un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se reducen usando una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  que se administra a un individuo que lo necesita diariamente en la que el ingrediente activo no se libera de la formulación hasta que se completa el tránsito gástrico.

- 55 En otra realización, los efectos adversos del tratamiento frecuente con un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se reducen usando una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, que se administra a un individuo que lo necesitan de forma diaria, en la que la concentración máxima circulante de ingrediente activo es menor que la que se obtendría mediante la administración de la misma dosis usando una suspensión oral o formulación en cápsula.

5 En otra realización, los efectos adversos del tratamiento frecuente con un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se reducen usando una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, que se administra a un individuo en necesidad del mismo en una base diaria en la que se sabe que la primera dosis es subterapéutica y la dosis diaria se incrementa subsecuentemente por etapas hasta que se alcanza la dosis terapéutica, el ingrediente activo no se libera de la formulación hasta que se completa el tránsito gástrico y en la que la concentración de circulación máxima del ingrediente activo es menor que la que se obtendría mediante la administración de la misma dosis usando una suspensión oral o formulación en cápsula.

10 En otra realización, los efectos adversos del tratamiento frecuente con un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se reducen usando una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, que se administra a un individuo con sobrepeso u obeso que lo necesita a diario en la que se sabe que la primera dosis es subterapéutica y la dosis diaria se aumenta subsecuentemente por etapas hasta que se alcanza la dosis terapéutica, el ingrediente activo no se libera de la formulación hasta que se completa el tránsito gástrico, en la que la concentración circulante máxima de ingrediente activo es menor que la que se obtendría con la administración de la misma dosis usando una formulación de suspensión oral o cápsula, y en la cual la dosis máxima es inferior a 2.5 mg/kg/día.

20 En otra realización, los efectos adversos del tratamiento frecuente con un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se reducen usando una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, que se administra a un individuo con sobrepeso u obeso que lo necesita en una dosis diaria en la que se sabe que la primera dosis es subterapéutica y la dosis diaria se aumenta subsecuentemente por etapas hasta que se alcanza la dosis terapéutica, el ingrediente activo no se libera de la formulación hasta que se completa el tránsito gástrico, en la que la concentración circulante máxima de ingrediente activo es menor que la que se obtendría con la administración de la misma dosis usando una formulación de suspensión oral o cápsula, y en la cual la dosis máxima es inferior a 1.75 mg/kg/día.

30 En otra realización, el tratamiento de un individuo con sobrepeso u obeso se optimiza para la pérdida de peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, una vez por 24 horas en la que la liberación del ingrediente activo de la formulación se ha modificado para proporcionar una liberación de orden casi cero durante al menos 12 horas.

35 En otra realización, el tratamiento de un individuo con sobrepeso u obeso se optimiza para la pérdida de peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, una vez por 24 horas en la que se libera la liberación del ingrediente activo de la formulación se ha modificado para proporcionar una liberación de orden casi cero durante al menos 18 horas.

40 En otra realización, el tratamiento de un individuo con sobrepeso u obeso se optimiza para la pérdida de peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, una vez por 24 horas en la que la liberación del ingrediente activo de la formulación se ha modificado para proporcionar una concentración creciente del fármaco en circulación durante al menos 12 horas.

45 En otra realización, el tratamiento de un individuo con sobrepeso u obeso se optimiza para la pérdida de peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, una vez por 24 horas en la que la liberación del ingrediente activo de la formulación se ha modificado para proporcionar una concentración creciente del fármaco en circulación durante al menos 18 horas.

50 En otra realización, el tratamiento de un individuo con sobrepeso u obesidad se optimiza para la pérdida de peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, una vez por 24 horas en la que la liberación del ingrediente activo de la formulación se ha modificado para que coincida con el patrón de secreción basal de insulina.

55 En otra realización, la frecuencia de los efectos adversos tras el tratamiento con un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  se reduce usando una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, que se administra a un individuo propenso a la obesidad que lo necesite sobre base diaria en la cual se sabe que la primera dosis es subterapéutica y la dosis diaria se aumenta subsecuentemente por etapas hasta que se alcanza la dosis terapéutica, el ingrediente activo no se libera de la formulación hasta que se completa el tránsito gástrico, en el que la concentración máxima circulante de ingrediente activo es inferior a la que se obtendría con la administración de la misma dosis utilizando una suspensión oral o formulación en cápsula, y en la que la dosis máxima es inferior a 2.5 mg/kg/día.

- 5 En otra realización, la frecuencia de efectos adversos tras el tratamiento con un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se reduce usando una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, que se administra a un individuo propenso a la obesidad que lo necesite sobre una base diaria en la que se sabe que la primera dosis es subterapéutica y la dosis diaria se aumenta subsecuentemente por etapas hasta que se alcanza la dosis terapéutica, el ingrediente activo no se libera de la formulación hasta que se completa el tránsito gástrico, en el que la concentración máxima en circulación del ingrediente activo es menor que la que se obtendría con la administración de la misma dosis usando una suspensión oral o formulación en cápsula, y en la que la dosis máxima es inferior a 1.75 mg/kg/día.
- 10 En otra realización, el tratamiento de un individuo propenso a la obesidad se optimiza para el mantenimiento del peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, una vez por 24 horas en la que la liberación del ingrediente activo de la formulación se ha modificado para proporcionar una liberación de orden casi cero durante al menos 12 horas.
- 15 En otra realización, el tratamiento de un individuo propenso a la obesidad se optimiza para mantener el peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, una vez por 24 horas en la que la liberación del ingrediente activo de la formulación se ha modificado para proporcionar una liberación de orden casi cero durante al menos 18 horas.
- 20 En otra realización, el tratamiento de un individuo propenso a la obesidad se optimiza para el mantenimiento del peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, una vez por 24 horas en la que la liberación del ingrediente activo de la formulación se ha modificado para proporcionar una concentración creciente del fármaco en circulación durante al menos 12 horas.
- 25 En otra realización, el tratamiento de un individuo propenso a la obesidad se optimiza para el mantenimiento del peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, una vez por 24 horas en la que la liberación del ingrediente activo de la formulación se ha modificado para proporcionar una concentración creciente del fármaco en circulación durante al menos 18 horas.
- 30 En otra realización, el tratamiento de un individuo propenso a la obesidad se optimiza para mantener el peso mediante la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, una vez por 24 horas en la que la liberación del ingrediente activo de la formulación se ha modificado para que coincida con el patrón de secreción de insulina basal.
- 35 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coadministra con sibutramina a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir la pérdida de peso.
- En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coadministra con orlistat a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir la pérdida de peso.
- 40 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coadministra con rimonabant a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir la pérdida de peso.
- 45 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coadministra con un supresor del apetito a un individuo con sobrepeso u obesopara inducir la pérdida de peso.
- En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coadministra con un antidepresivo a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir la pérdida de peso.
- 50 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coadministra con antiepiléptico a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir la pérdida de peso.
- En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coadministra con un diurético no tiazídico a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir la pérdida de peso.

En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coadministra con un fármaco que induce la pérdida de peso mediante un mecanismo que es distinto del diazóxido a un individuo con sobrepeso u obeso para inducir la pérdida de peso.

- 5 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coadministra con un fármaco que reduce la presión arterial a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

- 10 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coadministra con un fármaco que reduce el colesterol a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

- 15 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coadministra con un fármaco que eleva el colesterol asociado a HDL a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

- 20 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coadministra con un fármaco que mejora la sensibilidad a la insulina a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coadministra con un antiinflamatorio a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

- 25 En otra realización, una formulación farmacéuticamente aceptable de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coadministra con un fármaco que reduce los triglicéridos circulantes a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

- 30 En otra realización, los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coformulan con sibutramina en una formulación farmacéuticamente aceptable que se administra a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

- 35 En otra realización, los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coformulan con orlistat u otro activo que suprime la acción de las lipasas gástricas en una formulación farmacéuticamente aceptable que se administra a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratamiento de comorbilidades asociadas a la obesidad.

- 40 En otra realización, los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coformulan con un diurético no tiazídico en una formulación farmacéuticamente aceptable que se administra a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

En otra realización, los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coformulan con un supresor del apetito en una formulación farmacéuticamente aceptable que se administra a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar comorbilidades asociadas a la obesidad.

- 45 En otra realización, los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coformulan con un antagonista del receptor de cannabinoides en una formulación farmacéuticamente aceptable que se administra a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

- 50 En otra realización, los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coformulan con un activo anti-colesterémico en una formulación farmacéuticamente aceptable que se administra a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

En otra realización, los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coformulan con un antihipertensivo activo en una formulación farmacéuticamente aceptable que se

administra a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

5 En otra realización, los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coformulan con un activo sensibilizador a la insulina en una formulación farmacéuticamente aceptable que se administra a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

10 En otra realización, los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coformulan con un activo antiinflamatorio en una formulación farmacéuticamente aceptable que se administra a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

En otra realización, los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coformulan con un antidepresivo activo en una formulación farmacéuticamente aceptable que se administra a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

15 En otra realización, los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coformulan con un activo antiepiléptico en una formulación farmacéuticamente aceptable que se administra a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

20 En otra realización, los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coformulan con un activo que reduce la incidencia de placa aterosclerótica en una formulación farmacéuticamente aceptable que se administra a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

25 En otra realización, los agentes de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento, se coformulan con un activo que reduce las concentraciones circulantes de triglicéridos en una formulación farmacéuticamente aceptable que se administra a un individuo con sobrepeso, propenso a la obesidad u obeso para inducir la pérdida de peso y tratar las comorbilidades asociadas a la obesidad.

La reducción de los triglicéridos circulantes en un individuo con sobrepeso, obeso o propenso a la obesidad se logra mediante la administración de una cantidad efectiva de una forma de dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento.

30 Se puede usar una forma de dosificación oral sólida de agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para administrar una dosis terapéuticamente efectiva de agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  a un individuo con sobrepeso u propenso a la obesidad que lo necesite para mantener el peso, suficiente para mantener el peso de manera continua, ya que es preferible mantener el peso en un individuo obeso una vez que se ha producido una pérdida de peso, cuando la alternativa es que recupere el peso.

35 Se puede lograr un método para inducir la pérdida de más del 25% de la grasa corporal inicial en un individuo con sobrepeso u obeso mediante la administración prolongada de una forma de dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento.

40 Se puede lograr un método para inducir la pérdida de más del 50% de la grasa corporal inicial en un individuo con sobrepeso u obeso mediante la administración prolongada de una forma de dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento.

Se puede lograr un método para inducir la pérdida de más del 75% de la grasa corporal inicial en un individuo con sobrepeso u obeso mediante la administración prolongada de una forma de dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento.

45 Se puede lograr un método para inducir la pérdida preferencial de grasa visceral en un individuo con sobrepeso u obeso mediante la administración prolongada de una forma de dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento.

Se puede lograr un método para inducir la pérdida de grasa corporal y la reducción de los triglicéridos circulantes en un individuo con sobrepeso u obesidad mediante la administración prolongada de una forma de dosificación oral sólida de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , opcionalmente en combinación con la hormona del crecimiento.

50 La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: activador del canal ATP de potasio que contiene formulaciones

## 1. Formulaciones de tabletas comprimidas

El diazóxido o un derivado del mismo a aproximadamente 15-30% en peso se mezcla con hidroxipropilmetilcelulosa a aproximadamente 55-80% en peso, etilcelulosa a aproximadamente 3-10% en peso/vol y estearato de magnesio (como lubricante) y talco (como deslizante) cada uno a menos del 3% en peso. La mezcla se usa para producir una tableta comprimida como se describe en Reddy et al., AAPS Pharm Sci Tech 4 (4): 1-9 (2003). La tableta se puede recubrir con una película delgada como se describe a continuación para micropartículas.

Una tableta que contiene 100 mg de diazóxido o un derivado del mismo también contendrá aproximadamente 400 mg de hidroxipropilcelulosa y 10 mg de etilcelulosa. Una tableta que contiene 50 mg de diazóxido o un derivado del mismo también contendrá aproximadamente 200 mg de hidroxipropilcelulosa y 5 mg de etilcelulosa. Una tableta que contiene 25 mg de diazóxido o un derivado del mismo también contendrá aproximadamente 100 mg de hidroxipropilcelulosa y 2.5 mg de etilcelulosa.

## 2. Formulación encapsulada de micropartículas recubiertas de diazóxido

El diazóxido o un derivado del mismo se encapsula en micropartículas de acuerdo con métodos bien conocidos (véase, por ejemplo, la Patente U.S. NO 6,022,562). Las micropartículas de entre 100 y 500 micrones de diámetro que contienen diazóxido o derivado, solas o en combinación con uno o más excipientes adecuados, se forman con la ayuda de un granulador y luego se tamizan para separar las micropartículas que tienen el tamaño apropiado. Las micropartículas se recubren con una película delgada mediante secado por aspersión utilizando instrumentación comercial (por ejemplo, Uniglatt Spray Coating Machine). La película delgada comprende etilcelulosa, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona y/o poliácridamida. La solución de recubrimiento para la película delgada puede incluir un plastificante que puede ser aceite de ricino, ftalato de dietilo, citrato de trietilo y ácido salicílico. La solución de recubrimiento también puede incluir un agente lubricante que puede ser estearato de magnesio, oleato de sodio o laurato de sorbitán polioxietilenado. La solución de recubrimiento puede incluir además un excipiente tal como talco, sílica coloidal o una mezcla de los dos añadidos en un 1.5 a 3% en peso para evitar el apelmazamiento de las partículas recubiertas con película.

## 3. Formulación de una forma en tableta de diazóxido o un derivado para liberación controlada

Antes de mezclar, tanto el ingrediente activo como la hidroxipropilmetilcelulosa (Dow Methocel K4M P) se pasan a través de un tamiz de malla ASTM 80. Se forma una mezcla de 1 parte de diazóxido o un derivado del mismo a 4 partes de hidroxipropilmetilcelulosa. Después de mezclar bien, se agrega lentamente un volumen suficiente de una solución etanólica de etilcelulosa como agente de granulación. La cantidad de etilcelulosa por tableta en la formulación final es aproximadamente 1/10 parte. La masa resultante de mezclar el agente de granulación se tamiza a través de una malla 22/44. Los gránulos resultantes se secan a 40 °C durante 12 horas y luego se mantienen en un desecador durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez secos, los gránulos retenidos en la malla 44 se mezclan con finos al 15% (gránulos que pasaron a través de la malla 44). El talco y el estearato de magnesio se agregan como deslizantes y lubricantes al 2% de peso cada uno. También se agrega un colorante. Las tabletas se comprimen usando una máquina de compresión de tabletas de un solo golpe.

## 4. Formulación de una forma comprimida en tabletas de diazóxido o un derivado del mismo que proporciona una liberación controlada

El diazóxido o un derivado del mismo al 20-40% en peso se mezcla con 30% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (Dow Methocel K100LV P) y 20-40% en peso de lactosa impalpable. La mezcla se granula con la adición de agua. La mezcla granulada se muele en húmedo y luego se seca 12 horas a 110°C. La mezcla secada se muele en seco. Después de la molienda, se agrega resina de etilcelulosa al 25% en peso (Dow Ethocel 10FP o Ethocel 100FP) seguido de 0.5% en peso de estearato de magnesio. También se agrega un colorante. Las tabletas se comprimen usando una máquina de compresión de tabletas de un solo golpe (Dasbach, et al, Poster at AAPS Annual Meeting 10-14 de noviembre (2002)).

## 5. Formulación de una forma comprimida recubierta en tabletas de diazóxido o un derivado del mismo que proporciona una liberación controlada.

La tableta de núcleo se formula mezclando 100 mg de diazóxido o un derivado del mismo con 10 mg de etilcelulosa (Dow Ethocel 10FP), o mezclando 75 mg de diazóxido o un derivado del mismo con 25 mg de lactosa y 10 mg de etilcelulosa (Dow Ethocel 10FP), o mezclando 50 mg de diazóxido o un derivado del mismo con 50 mg de lactosa y 10 mg de etilcelulosa (Dow Ethocel 10FP). Las tabletas de núcleo se forman en una prensa automatizada con herramientas cóncavas. El recubrimiento de compresión que consta de 400 mg de óxido de etileno (coagulante Union Carbide POLYOX WSR) se aplica y se comprime a 3000 psi (Dasbach, et al., Poster at AAPS Annual Meeting Oct 26-30 (2003)).

## 6. Una forma de dosificación de liberación controlada de diazóxido o un derivado del mismo usando un sistema de liberación controlada osmóticamente

El diazóxido o un derivado del mismo se formula como un sistema de liberación regulado osmóticamente. En general, dos componentes y un hidrogel expandible que impulsa la liberación del fármaco activo se ensamblan con diazóxido o un derivado del mismo en una cubierta de bilaminado semipermeable. Tras el ensamblaje, se perfora un orificio en la cubierta para facilitar la liberación del agente activo tras la hidratación del hidrogel.

5 Una forma de dosificación adaptada, diseñada y conformada como un sistema de suministro osmótico se fabrica de la siguiente manera: primero, se proporciona una composición de diazóxido o un derivado del mismo mediante la mezcla en conjunto en una mezcla homogénea de óxido de polietileno, de diazóxido o un derivado del mismo y la hidroxipropilmetilcelulosa. Luego, se agrega lentamente un volumen de etanol anhidro desnaturalizado que pesa el 70% de la masa seca con mezcla continua durante 5 minutos. La granulación en húmedo recién preparada se tamiza a través de un tamiz de malla 20 a través de un tamiz de malla 20, se seca a temperatura ambiente durante 16 horas y nuevamente se tamiza a través de un tamiz de malla 20. Finalmente, la granulación tamizada se mezcla con 0.5% en peso de estearato de magnesio durante 5 minutos.

15 Se prepara una composición de hidrogel de la siguiente manera: primero, el 69% en peso de óxido de polietileno en peso, el 25% en peso de cloruro de sodio y el 1% en peso de óxido férrico por separado se criban a través de una malla 40. Luego, todos los ingredientes seleccionados se mezclan con 5% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa para producir una mezcla homogénea. A continuación, se agrega lentamente a la mezcla un volumen de alcohol anhidro desnaturalizado igual al 50% de la masa seca con mezcla continua durante 5 minutos. La granulación en húmedo recién preparada se pasa a través de un tamiz de malla 20, se deja secar a temperatura ambiente durante 16 horas, y se pasa nuevamente a través de un tamiz de malla 20. La granulación tamizada se mezcla con 0.5% en peso de estearato de magnesio durante 5 minutos (véase la Patente U.S. No 6,361,795 de Kuczynski, et al.).

20 La composición de diazóxido o un derivado de la misma y la composición de hidrogel se comprimen en tabletas de bilaminado. Primero se agrega y apisona la composición de diazóxido o un derivado de la misma, luego, se agrega la composición de hidrogel y las láminas se presionan bajo un cabezal de presión de 2 toneladas en una disposición laminada en contacto.

25 Las disposiciones bilaminadas están recubiertas con una pared semipermeable (es decir, una película delgada). La composición formadora de pared comprende 93% de acetato de celulosa que tiene un contenido de acetilo del 39.8% y 7% de polietilenglicol. La composición formadora de pared se asperja sobre y alrededor del bilaminado.

30 Finalmente, se perfora un pasaje de salida a través de la pared semipermeable para conectar el diazóxido o un derivado de la lámina de fármaco con el exterior del sistema de dosificación. El disolvente residual se elimina mediante secado a 50 °C y 50% de humedad. A continuación, los sistemas osmóticos se secan a 50 °C para eliminar el exceso de humedad (véase la Patente U.S. No. 6,361,795 de Kuczynski, et al.).

#### 7. Preparación de una sal de diazóxido.

35 Se prepara una sal de hidrocloreto de diazóxido disolviendo un mol de diazóxido (230.7 g) en 500 ml de Et<sub>2</sub>O. Se pasa HCl seco a la solución hasta que el peso del recipiente se incrementa en 36 g. Durante la adición del HCl, la sal de HCl de diazóxido precipita como un polvo. La sal se filtra y se lava con Et<sub>2</sub>O seco.

#### Ejemplo 2: Prueba de obesidad in vivo

##### 1. Modelo animal de obesidad

40 Las formulaciones de diazóxido o derivados preparados como se describe en el presente documento pueden probarse para determinar su eficacia en un modelo animal de obesidad como se describe por Surwit et al. (Endocrinology 141: 3630-3637 (2000)). En resumen, los ratones machos B6 de 4 semanas de edad se alojan 5/jaula en una habitación con temperatura controlada (22 °C) con un ciclo de 12 h de luz y 12 h de oscuridad. Las dietas experimentales altas en grasas (HF) y bajas en grasas (LF) contienen 58% y 11% de calorías provenientes de grasas, respectivamente. Un grupo de ratones se alimenta con la dieta HF durante las primeras 4 semanas del estudio; los 15 ratones restantes son alimentados con la dieta LF. Los ratones asignados a la dieta LF se mantienen en esta dieta durante todo el estudio como un grupo de referencia de ratones de control magra. En la semana 4, todos los ratones alimentados con HF se reasignaron a 2 grupos de ratones. El primer grupo permanece en la dieta HF durante todo el estudio como el grupo de control obeso. Los 3 grupos restantes de ratones se alimentan con la dieta HF y se les administra la formulación de liberación controlada de diazóxido o derivado a aproximadamente 150 mg de activo por kg por día como una dosis única administrada por sonda oral. Los animales se pesan semanalmente y el consumo de alimentos se mide por jaula dos veces por semana hasta que se cambian las dietas en la semana 4, después de lo cual se determina diariamente el peso corporal y la ingesta de alimentos. La eficiencia de alimentación (gramos de peso corporal ganados por Cal consumida) se calcula una por base de jaula. Las muestras para el análisis de insulina, glucosa y leptina se recolectan el día 24 (4 días antes de que se cambien las dietas), el día 32 (4 días después del cambio) y quincenalmente a partir de entonces. En todos los casos, los alimentos se retiran 8 h antes de que se recolecten las muestras. La glucosa se analiza por el método de glucosa oxidasa. Las concentraciones de insulina y leptina se determinan mediante un anticuerpo doble RIA. El ensayo de insulina se basa en un estándar de rata, y el ensayo de leptina usa un estándar de ratón. Al finalizar el estudio, se recolecta una muestra de plasma posprandial y se analiza la concentración de triglicéridos y ácidos grasos no esterificados. Después de 4 semanas de tratamiento

farmacológico, se mata un subconjunto de 10 animales de cada grupo. El tejido adiposo blanco epididimario (EWAT), la grasa retroperitoneal (RP), las almohadillas de grasa del tejido adiposo interescapular marrón (IBAT) y el músculo gastrocnemio se extraen, recortan y pesan. El porcentaje de grasa corporal se estima a partir del peso de la almohadilla de grasa epididimaria. Un subconjunto de cinco animales de cada grupo se inyecta ip con 0.5 g/kg de glucosa. A los 5 30 minutos después de la inyección, se recolecta una muestra de plasma y se analiza el contenido de glucosa por el método de glucosa oxidasa.

## 2. Tratamiento de la obesidad en humanos.

Las formulaciones de diazóxido o derivados preparados como se describe en el presente documento pueden analizarse para determinar su eficacia en humanos obesos. El estudio se realiza según lo descrito por Alemzadeh (Alemzadeh, et al., J Clin Endocr Metab 83: 1911-1915 (1998)). Los sujetos consisten en adultos obesos de moderados a mórbidos con un índice de masa corporal (BMI) mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>. Cada sujeto se somete a un examen físico completo en la evaluación inicial, el DEXA mide el peso corporal en una balanza electrónica estándar y la composición corporal.

Antes del inicio del estudio, todos los sujetos se someten a una dieta hipocalórica por un período de introducción de 1 semana. Esto está diseñado para excluir a los individuos que es poco probable que cumplan y para garantizar un peso corporal estable antes del tratamiento. Se analizan hasta 50 pacientes en cada dosificación de fármaco. La dosificación diaria se establece en 100, 200 y 300 mg/día. La dosis diaria se divide en 2 dosis para la administración. La dosis se administra como una, dos o tres cápsulas o tabletas de 50 mg en cada momento de la administración. Los pacientes individuales se dosifican diariamente durante hasta 12 meses. Los pacientes se revisan semanalmente, se pesan y se les pregunta sobre cualquier efecto secundario o enfermedad concurrente.

Se obtiene un retiro de la dieta de veinticuatro horas de cada paciente. Los retiros de la dieta se analizan utilizando un programa informático estándar. Todos los pacientes reciben una dieta hipocalórica y se les anima a participar en ejercicio regular.

Antes de comenzar, y después de completar el estudio, se obtienen las siguientes pruebas de laboratorio: presión sanguínea, glucosa en plasma en ayunas, insulina, colesterol, triglicéridos, ácidos grasos libres (FFA) y glicohemoglobina y medidas de la tasa de aparición y oxidación de ácidos grasos derivados del plasma. Además, los perfiles químicos de rutina y la glucosa plasmática en ayunas se obtienen semanalmente para identificar a aquellos sujetos con evidencia de intolerancia a la glucosa y/o anomalías electrolíticas. La glucosa se analiza en plasma, por el método de glucosa oxidasa.

La concentración de insulina se determina mediante RIA utilizando un kit de doble anticuerpo. Las concentraciones de colesterol y triglicéridos se miden por un método enzimático. Los FFA en plasma se determinan mediante un método colorimétrico enzimático. Si se evaluó mediante una prueba de tolerancia a la glucosa iv (IVGTT) utilizando el modelo mínimo modificado. Después de un ayuno nocturno, se administró un bolo de glucosa (300 mg/kg) iv, seguido (20 minutos después) de un bolo de insulina. La sangre para la determinación de glucosa e insulina se obtiene de una vena contralateral a -30, -15, 0, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 19, 22, 25, 30, 40, 50, 70, 100, 140 y 180 min. El SI y la efectividad de la glucosa (SG) se calculan utilizando el programa informático de modelo mínimo modificado de Bergman antes y después de la finalización del estudio. La respuesta aguda de insulina a la glucosa se determina durante los primeros 19 min de la IVGTT, y la tasa de desaparición de glucosa (Kg) se determina a partir de 8-19 min de la IVGTT. La composición corporal se mide por la impedancia bioeléctrica antes y al finalizar el estudio. El gasto de energía en reposo (REE) se mide por calorimetría indirecta después de un ayuno nocturno de 12 h, con sujetos acostados en decúbito supino durante un período de 30 min. Se recoge la orina durante las 24 h correspondientes, para medir el nitrógeno total y determinar el uso del sustrato, antes y después del estudio.

## 3. Tratamiento de la obesidad en humanos mediante la coadministración de diazóxido y fentermina.

Evaluación de una coadministración prolongada de una forma de dosificación oral sólida de diazóxido o un derivado del mismo y fentermina en humanos obesos con un índice de masa corporal (BMI) de moderado a mórbido mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>. Cada sujeto se somete a un examen físico completo en la evaluación inicial, el DEXA mide el peso corporal en una balanza electrónica estándar y la composición corporal.

Antes del inicio del estudio, todos los sujetos se someten a una dieta hipocalórica por un período de introducción de 1 semana. Esto está diseñado para excluir individuos que es poco probable que cumplan y para garantizar un peso corporal estable antes del tratamiento. Se prueban hasta 100 pacientes. La dosificación diaria de diazóxido se establece en 200 mg. La dosis diaria se divide en 2 dosis para la administración. La dosis se administra como una cápsula de 100 mg o una tableta de 100 mg en cada momento de administración. Los pacientes individuales se dosifican diariamente durante hasta 12 meses. La fentermina se administra como una dosis diaria única de 15 mg. Los pacientes se revisan cada dos semanas, se pesan y se les pregunta sobre cualquier efecto secundario o enfermedad concurrente.

Todos los pacientes continúan con una dieta hipocalórica y se les anima a participar en ejercicio regular. Antes de comenzar, y después de completar el estudio, se obtienen pruebas de laboratorio como se describe en el ejemplo anterior.

## 4. Prevención de la diabetes en humanos prediabéticos.

El ejemplo describe el uso de diazóxido en un individuo prediabético para prevenir la aparición de diabetes. Todos los individuos incluidos en el estudio tienen un riesgo elevado de desarrollar diabetes, medido por uno de dos métodos. En un ensayo de glucosa en ayunas tienen valores de glucosa en plasma entre 100 y 125 mg/dl que indican glucosa en ayunas alterada, o en una prueba de tolerancia a la glucosa oral tienen valores de glucosa en plasma entre 140 y 199 mg/dl a las 2 horas después de la carga de glucosa que indica que tienen tolerancia alterada a la glucosa. El tratamiento se inicia en cualquier individuo que cumpla cualquiera de los criterios. Las personas tratadas reciben bien sea 200 mg de diazóxido por día como una cápsula o tableta de 100 mg dos veces al día o como dos cápsulas o tabletas de 100 mg una vez al día. Las personas tratadas con placebo reciben bien sea una cápsula o tableta de placebo dos veces al día o dos cápsulas o tabletas de placebo una vez al día.

El tratamiento continúa durante un año con OGTT o glucosa en ayunas medida mensualmente.

## 5. Una coformulación de liberación sostenida de HCl de diazóxido y HCl de metformina para el tratamiento de pacientes diabéticos.

Se produce una coformulación de liberación sostenida de HCl de diazóxido y HCl de metformina formando una matriz de tableta comprimida que incluye 750 mg de HCl de metformina y 100 mg de HCl de diazóxido. Estos ingredientes activos se mezclan con carboximetilcelulosa de sodio (aproximadamente 5% (p/p)), hipromelosa (aproximadamente 25% (p/p)) y estearato de magnesio (<2% (p/p)). La tableta comprimida se recubre adicionalmente con una combinación de etilcelulosa (80% (p/p)) y metilcelulosa (20% (p/p)) como una película delgada para controlar la tasa de hidratación y la liberación del fármaco.

Los pacientes con diabetes tipo II se tratan con la forma de dosificación oral mediante la administración de dos tabletas una vez al día o una tableta cada 12 horas. El tratamiento del paciente con el fármaco continúa hasta que se alcanza uno de los dos puntos finales terapéuticos, o mientras el paciente obtenga un beneficio terapéutico derivado de la administración. Los dos puntos finales terapéuticos que servirían de base para la decisión de suspender el tratamiento incluyen que el paciente alcance un índice de masa corporal (BMI (kg/m<sup>2</sup>)) entre 18 y 25 o el restablecimiento de la tolerancia normal a la glucosa en ausencia de tratamiento. El paciente es monitorizado periódicamente para (a) tolerancia a la glucosa usando una prueba oral de tolerancia a la glucosa, (b) control glucémico usando un ensayo estándar de glucosa en sangre, (c) aumento o pérdida de peso, (d) progresión de complicaciones diabéticas, y (e) efectos adversos asociados con el uso de estos ingredientes activos.

## 6. Prevención o tratamiento del aumento de peso en un paciente tratado con olanzapina.

La farmacoterapia para la esquizofrenia se inicia para un paciente que cumple con los criterios del DSM III-R para la esquizofrenia. Al paciente se le administran 10 mg de olanzapina (Zyprexa, Lilly) una vez al día. La terapia adyuvante para el paciente con esquizofrenia incluye 250 mg equivalentes de ácido valproico como divalproex sódico (Depakote, Abbott Labs). El aumento de peso, la dislipidemia y la tolerancia alterada a la glucosa, y el síndrome metabólico son eventos adversos de alta frecuencia en pacientes tratados con esta combinación de antipsicóticos. El aumento de peso, la dislipidemia, la tolerancia alterada a la glucosa o el síndrome metabólico se tratan mediante la coadministración de una dosis terapéuticamente efectiva de un agente de apertura del canal K<sub>ATP</sub>. El paciente se trata con la administración de 200 mg/día de diazóxido como una formulación en tableta una vez al día. La administración de diazóxido continúa hasta que se corrija el aumento de peso, la dislipidemia, la tolerancia alterada a la glucosa o el síndrome metabólico o hasta que se interrumpa el tratamiento del paciente con olanzapina. La dislipidemia se detecta midiendo las concentraciones circulantes de colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados. La tolerancia alterada a la glucosa se detecta mediante el uso de pruebas de tolerancia a la glucosa por vía oral o IV. El síndrome metabólico se detecta midiendo sus factores de riesgo clave, incluida la obesidad central, la dislipidemia, la tolerancia alterada a la glucosa y las concentraciones circulantes de citocinas proinflamatorias clave.

Ejemplo <sup>3</sup>: Estudio clínico en pacientes obesos pediátrico y adulto con PWS

Se ha llevado a cabo un estudio clínico de centro único, abierto, de rama única (PC025) con una extensión de retiro aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes se iniciaron con una dosis de DCCR de aproximadamente 1.5 mg/kg (dosis máxima de inicio de 145 mg) y se valoraron cada 14 días a aproximadamente 2.4 mg/kg, 3.3 mg/kg y 4.2 mg/kg (dosis máxima de 507.5 mg) Estas dosis de DCCR son equivalentes a las dosis de diazóxido de 1.03, 1.66, 2.28 y 2.9 mg/kg, respectivamente. Los pacientes fueron titulados en cada visita a discreción del investigador. Cualquier paciente que mostró un aumento en el gasto de energía en reposo y/o una reducción en la hiperfagia desde la línea base hasta el día 27 o el día 55 fue designado como Respondedor y elegible para ser aleatorizado en la fase doble ciego. Todos los que completaron la fase de etiqueta abierta respondieron y fueron asignados al azar y completaron la fase doble ciego. Durante la fase de retiro aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, los respondedores fueron aleatorizados en una relación de 1:1 bien sea para continuar con el tratamiento activo a la dosis con la que fueron tratados en el día 55 o al equivalente de placebo de esa dosis por una dosis adicional 4 semanas (29 días). Los no respondedores continuaron el tratamiento abierto con DCCR a la dosis con la que fueron tratados el día 55 durante 29 días adicionales. Un total de 12 pacientes se inscribieron en el estudio.

Esquema							
Selección (28 Días)*	Período de tratamiento de etiqueta abierta (69 días)						Extensión de retiro aleatorio doble ciego, controlado con placebo (29 días)
Día -28 a Día -1	Línea base Día 0	Día 13	Día 27	Día 41	Día 55	Día 69	Día 97
	1.5 mg/kg	2.4 mg/kg	3.3 mg/kg	4.2 mg/kg	5.1 mg/kg	Dosis del día 55 o equivalente de placebo para respondedores y dosis del día 55 para no respondedores	
* Todos los procedimientos de selección deben completarse antes del día -14							

Criterios de inclusión: requisitos básicos

Capacidad para seguir instrucciones verbales y escritas con o sin asistencia del cuidador

Formulario de consentimiento informado firmado por el sujeto o su tutor legal

5 Completó el proceso de selección entre 2 y 4 semanas antes de la visita de referencia

Características demográficas generales

Pacientes masculinos y femeninos de 10 a 22 años de edad, inclusive al momento de la dosificación

Síndrome de Prader-Willi genéticamente confirmado

10 El BMI excede el percentil 95 del valor de BMI específico de la edad en los cuadros de BMI de los CDC o el porcentaje de grasa corporal  $\geq 35\%$  (los criterios de grasa corporal solo se usarán si se realizó una medición dentro de los 12 meses posteriores a la visita de selección, y el paciente tiene no perdió peso desde la medición. Bajo todas las demás circunstancias, se aplicarán los criterios de BMI).

Generalmente saludable según lo documentado por el historial médico, examen físico, evaluaciones de los signos vitales, electrocardiograma de 12 cables (ECG) y evaluaciones de laboratorio clínico

15 Resultados específicos de pruebas de laboratorio

glucosa en ayunas  $\leq 126$  mg/dL

HbA1c  $\leq 6.5\%$

Puntos finales y análisis estadístico

20 Cada punto final se mide en dos marcos de tiempo: (1) durante la fase de tratamiento de etiqueta abierta como cambio (o porcentaje de cambio) desde la línea base hasta el día 69; y (2) durante la fase de retiro aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo como cambio (o porcentaje de cambio) del Día 69 al Día 97.

Los puntos finales medidos durante la fase de tratamiento de etiqueta abierta se analizaron mediante una prueba t pareada, mientras que los medidos durante la fase de tratamiento doble ciego controlado con placebo se sometieron a ANOVA y pruebas t pareadas.

25 Los puntos finales de eficacia incluyen: hiperfagia (medida utilizando las respuestas de los padres/cuidadores en un cuestionario modificado de hiperfagia de Dykens, convertido a una puntuación numérica entre 0 y 34); peso; grasa corporal (medida por DEXA); masa corporal magra (medida por DEXA); gasto de energía en reposo (medido por calorimetría indirecta); cociente respiratorio (medido por calorimetría indirecta); circunferencia de la cintura; BMI; grelina; leptina triglicéridos; colesterol total; Colesterol HDL; colesterol no HDL et alesterol LDL. Se recolectó información adicional en un cuestionario de comportamiento. Las tablas 2 y 3 resumen las visitas en las que se midió cada parámetro de eficacia.

Tabla 2. Puntos de tiempo para la evaluación de los parámetros de eficacia durante la fase de etiqueta abierta

Parámetro	Selección	Línea base	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Fin del tratamiento de etiqueta abierta
Hiperfagia	+	+	+	+	+	+	+

Parámetro	Selección	Línea base	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Fin del tratamiento de etiqueta abierta
Grasa corporal	Ya sea en la selección o en la línea base						+
Masa corporal magra							+
Peso	+	+	+	+	+	+	+
REE & RQ		+		+		+	+
Circunferencia de la cintura	+	+	+	+	+	+	+
Grelina, leptina		+					+
Lípidos		+					+
Cuestionario de comportamiento		+					+

Tabla 3. Puntos de tiempo para la evaluación de los parámetros de eficacia durante el tratamiento doble ciego

Parámetro	Selección	Línea base	Día 69 Fin del tratamiento de etiqueta abierta	Día 97 Fin del tratamiento doble ciego.
Hiperfagia	+	+	+	+
Grasa corporal	Ya sea en la selección o en la línea base		+	
Masa corporal magra			+	
Peso	+	+	+	+
REE & RQ		+	+	+
Circunferencia de la cintura	+	+	+	+
Grelina, leptina		+	+	
Lípidos		+	+	+
Cuestionario de comportamiento		+	+	

Pacientes en el estudio

- 5 La información demográfica y el historial médico relevante para cada paciente se muestran en la Tabla 4. Once de los trece sujetos inscritos en el estudio clínico PC025 completaron la fase de etiqueta abierta. Todos fueron identificados como Respondedores y, por lo tanto, aleatorizados en la fase doble ciego del estudio. Todos los sujetos asignados al azar en la fase doble ciego del estudio completaron la fase.

Las características de línea base de los pacientes inscritos en el estudio se proporcionan en la Tabla 5.

10 Tabla 4. Información demográfica e historial médico relevante para pacientes inscritos en PC025

Paciente	Sexo	Edad	Subtipo de PWS	Edad al diagnóstico	Trt GH*	Historial médico relevante
BN-01	M	11.6	Delección	4 semanas	No	acantosis nigricans, obesidad a los 3 años, asma, testículos no descendidos, hígado graso, apnea del sueño
CP-02	M	16.5	Delección	3 semanas	Sí	parálisis cerebral, obesidad a los 2 años, diabetes tipo 2, ginecomastia, testículo no descendido, apnea del sueño, asma al 1 año

Paciente	Sexo	Edad	Subtipo de PWS	Edad al diagnóstico	Trt GH*	Historial médico relevante
TJ-03	M	18.6	Delección	6 semanas	No	obesidad a los 3 años con hiperfagia, enfermedad psiquiátrica a los 2 años, testículo no descendido, osteopenia
AC-04	F	17.0	Delección	15 años	No	escoliosis, baja estatura, osteopenia
MR-05	F	17.8	Delección	5.7 años	No	escoliosis, estrabismo, amenorrea
SD-06	M	16.7	Delección	3 años	Sí	obesidad mórbida a los 6 años, apnea del sueño, escoliosis, hipertensión pulmonar, testículos no descendidos, estrabismo
AS-08	M	11.9	Delección	10 semanas	Sí	hiperfagia a los 3 años, dislipidemia, oftalmoplejía, osteopenia, escoliosis
SP-09	F	21.6	Delección	6 semanas	No	escoliosis, apnea del sueño, osteopenia, amenorrea
DD-10	M	12.5	UPD	16 semanas	Sí	osteopenia
SM-11	F	15.4	Delección	1 semanas	Sí	enfermedad psiquiátrica, osteopenia, escoliosis
AD-13	F	14.7	Delección	4 semanas	No	obesidad a los 5 años, osteopenia
JG-15	M	14.4	Delección	2 semanas	Sí	obesidad a los 5 años
NT-16	M	19.3	Delección	2 semanas	No	Escoliosis, estrabismo, apnea del sueño.

Tabla 5. Características de línea base de los sujetos que fueron asignados al azar en la fase doble ciego del estudio clínico PC025.

Sujeto	Peso (kg)	Altura (cm)	Porcentaje de grasa corporal	BMI	Puntuación de hiperfagia	REE %RDA	RQ
CP-02	97.2	166	52.0	35.3	18.5	83%	0.86
AC-04	56.9	151	46.8	25.0	7	84%	0.78
MR-05	113.1	145	59.1	53.8	20.5	83%	0.87
SD-06	133.6	145	53.5	51.5	3	102%	0.84
AS-08	60.9	140	53.4	31.0	25.5	86%	1.03
SP-09	106.8	148	60.7	48.8	10.5	84%	0.72
DD-10	70.8	155	49.3	29.5	32	101%	0.97
SM-11	62.2	140	48.8	31.7	8	97%	0.81
AD-13	103.5	149	56.6	46.6	10	94%	0.85
JG-15	106.3	161	53.7	41.0	16	71%	0.79
NT-16	80.8	177	36.4	25.7	14	100%	0.78
Promedio	90.4	152.5	51.8	38.2	14.95	89.6%	0.85

5 Dosificación

Un sujeto, un diabético tipo 2 tratado, finalizó el período de tratamiento de etiqueta abierta con una dosis de 1.5 mg/kg. De los 10 sujetos restantes, 1 finalizó el período de tratamiento de etiqueta abierta a una dosis de 2.4 mg/kg y 3 a 3.3 mg/kg. Los últimos 6 sujetos incluidos en el estudio finalizaron la fase de tratamiento de etiqueta abierta a una dosis de 4.2 mg/kg.

10 Cambios en la composición corporal, circunferencia de la cintura y peso

La grasa corporal y la masa corporal magra se midieron por DEXA en la línea base y nuevamente al final del tratamiento de etiqueta abierta. Dado que DEXA no se ejecutó el día 97, las únicas mediciones de composición corporal realizadas en los sujetos asignados al azar en la fase doble ciego ocurrieron en el período desde la línea base hasta el día 69. Los cambios en la composición corporal se delinenan en la Tabla 6. Los cambios en la composición corporal por DEXA se evaluaron por separado para los sujetos que fueron tratados con la hormona del crecimiento y hormona del crecimiento ingenua. Estos resultados se muestran en la Tabla 6.

El peso por DEXA se calculó como la suma de la grasa corporal y la masa corporal magra. También se calculó la relación entre masa corporal magra y grasa corporal.

Tabla 6.

Cambios en la composición corporal por DEXA desde la línea base hasta el día 69			
Todos los sujetos asignados al azar en la fase de doble ciego			
Parámetro	n	Porcentaje de cambio	Valor p
Grasa corporal	11	-3.8%	0.011
Masa corporal magra	11	5.41%	0.001
Relación de masa corporal magra/masa grasa	11	9.82%	0.002
Peso	11	0.67%	0.150
Sujetos tratados con hormona del crecimiento			
Parámetro	n	Porcentaje de cambio	valor p
Grasa corporal	6	-3.31%	0.056
Masa corporal magra	6	5.50%	0.005
Relación de masa corporal magra/masa grasa	6	9.37%	0.014
Peso	6	0.90%	0.189
Sujetos ingenuos tratados con hormona del crecimiento			
Parámetro	n	Porcentaje de cambio	valor p
Grasa corporal	5	-4.34%	0.083
Masa corporal magra	5	5.30%	0.055
Relación de masa corporal magra/masa grasa	5	10.36%	0.043
Peso	5	0.39%	0.301

5 El tratamiento con DCCR durante 10 semanas tuvo un impacto altamente significativo y clínicamente relevante en la composición corporal, incluyendo reducciones en la grasa corporal, aumentos en la masa corporal magra y un aumento muy marcado en la relación de masa corporal magra a grasa corporal. Debido a que estos pacientes tenían una masa corporal magra y una masa grasa casi iguales a la Línea base, los aumentos paralelos en la masa corporal magra y las reducciones en la grasa corporal casi no producen un cambio neto en el peso. En general, los cambios en la composición corporal fueron de magnitud similar tanto en sujetos tratados con la hormona del crecimiento y hormona del crecimiento ingenua.

10 Los cambios en la composición corporal fueron dependientes de la dosis. Aquellos sujetos que completaron la fase de tratamiento de etiqueta abierta a una dosis de 4.2 mg/kg experimentaron una disminución de 6.3% en la masa grasa, un aumento de 9.2% en la masa corporal magra y un aumento de 16.6% en la relación de masa corporal magra a masa grasa.

15 Tres sujetos en el estudio mostraron un aumento de más del 10% en la masa corporal magra. Todos los sujetos mostraron un aumento en la relación de masa corporal magra/masa grasa. Más de la mitad de los sujetos en el estudio mostraron un aumento > 10% en la relación de masa corporal magra/masa grasa, y uno mostró un aumento de más del 20%.

20 Las Figuras 1-4 resumen el porcentaje de cambio en la grasa corporal, la masa corporal magra y la relación de masa corporal magra/grasa desde la línea base hasta el día 69.

25 El peso y la circunferencia de la cintura se midieron durante el examen físico en cada visita. Estos datos se pueden usar para evaluar el cambio desde la línea base hasta el día 69 para todos los sujetos asignados al azar en la fase doble ciego, por rama para el período comprendido entre el día 69 y el día 97 y en aquellos que continuaron con DCCR en la fase doble ciego desde línea base hasta el día 97. Los resultados del período que cubre la línea base hasta el día 69 se resumen en la Tabla 7. Los resultados del período que cubre el día 69 hasta el día 97 se muestran en la Tabla 8. Los resultados para los sujetos que continuaron con DCCR en la fase de doble ciego desde la línea base hasta el día 97 se muestra en la Tabla 9.

Tabla 7. Cambios en el peso y la circunferencia de la cintura desde la línea base hasta el día 69

Parámetro	n	Cambio/Porcentaje de cambio	valor p
Peso	11	0.53%	0.317
Circunferencia de la cintura	11	-3.5 cm	0.003

Tabla 8. Cambios en el peso y la circunferencia de la cintura desde el día 69 hasta el día 97

Parámetro	Rama	n	Cambio/Porcentaje de cambio	valor p comparando ramas
Peso	DCCR	5	-1.7%	0.723
Peso	Placebo	6	-1.1%	
Circunferencia de la cintura	DCCR	5	-2.9 cm	0.047
Circunferencia de la cintura	Placebo	5	0.25 cm	

5      Tabla 9. Cambios en el peso y la circunferencia de la cintura desde la línea base hasta el día 97 para aquellos tratados con DCCR en la fase doble ciego

Parámetro	n	Cambio hasta el día 97	valor p
Peso	5	0.4%	0.828
Circunferencia de la cintura	5	-3.7cm	0.039

10 De manera interesante, el cambio de peso desde la línea base hasta el día 69 por DEXA y por la medición de peso estándar produce resultados casi idénticos (un aumento de 0.67% por DEXA y 0.53% por la metodología estándar). En contraste con la falta de cambio en el peso, hubo una reducción estadísticamente significativa en la circunferencia de la cintura hasta el día 69 en todos los sujetos asignados al azar en la fase doble ciego; hasta el día 97 para aquellos que continuaron con DCCR. La comparación del cambio en la circunferencia de la cintura entre las ramas entre el día 69 y el día 97, durante el cual los pacientes tratados con placebo mostraron un aumento incremental en la circunferencia de la cintura, mientras que aquellos que continuaron con DCCR, mostraron una reducción notable. La reducción en la circunferencia de la cintura es consistente con la explicación de que los sujetos tratados con DCCR están perdiendo grasa visceral.

Cambios en hiperfagia

20 El cuestionario de hiperfagia se administró en todas las visitas. Estos datos se pueden usar para evaluar el cambio desde la línea base hasta el día 69 para todos los sujetos asignados al azar en la fase doble ciego, por rama para el período comprendido entre el día 69 y el día 97 y en aquellos que continuaron con DCCR en la fase doble ciego desde la línea base hasta el día 97. Los resultados del período que cubre la línea base hasta el día 69 se resumen en la Tabla 10. Los resultados del período que cubre el día 69 hasta el día 97 se muestran en la Tabla 11. Los resultados para los sujetos que continuaron con DCCR en la fase de doble ciego desde la línea base hasta el día 97 se muestra en la Tabla 12.

25      Tabla 10. Cambios en la hiperfagia desde la línea base hasta el día 69

Parámetro	n	Porcentaje de cambio	valor p
Hiperfagia	11	-31.6%	0.003

Tabla 11. Cambios en la hiperfagia desde el día 69 hasta el día 97

Parámetro	Rama	n	Cambio	valor p comparando ramas
Hiperfagia	DCCR	5	2.0	0.389
Hiperfagia	Placebo	6	0.33	

Tabla 12. Cambios en la hiperfagia desde la línea base hasta el día 97 para aquellos tratados con DCCR en la fase doble ciego

Parámetro	n	Porcentaje de cambio hasta el día 97	valor p
Hiperfagia	5	-29.2%	0.006

5 Hubo una reducción estadísticamente significativa en la hiperfagia en todos los sujetos asignados al azar en la fase doble ciego desde la línea base hasta el día 69 y en aquellos que continuaron con DCCR a través de la fase doble ciego desde la línea base hasta el día 97.

10 Los pacientes tratados con DCCR al final de los 97 días de tratamiento mostraron una mejora en la hiperfagia del 29.2%, mientras que los que fueron tratados con DCCR durante 69 días seguidos de 28 días de tratamiento con placebo mostraron una mejora del 13.9% en la hiperfagia en el día 97. Por lo tanto, Al final de la fase doble ciego, los pacientes tratados con DCCR mostraron más del doble de mejoría en la hiperfagia que los que fueron asignados al azar a placebo en la fase doble ciego. Una vez que los pacientes interrumpen el tratamiento con DCCR, dada la larga vida media de DCCR (28-32 horas), toma entre 7 y 10 días en eliminarse por completo de la circulación. Se obtuvieron declaraciones literales de padres de sujetos en el estudio que sugerían que habían visto deteriorarse el comportamiento relacionado con la alimentación de sus hijos solo en las últimas semanas del estudio, lo que sugiere que una fase doble ciego más larga podría haber dado como resultado una separación adicional de las ramas. En general, la magnitud del impacto sobre cuán molestos se volvieron los sujetos cuando se les negó la comida, cuán fácil fue hacerlos pensar en otra cosa si una vez se les negó la comida, y el impacto en la frecuencia de robo de alimentos, excavar en la basura en busca de comida y la negociación de alimentos fue de magnitud equivalente o mayor como el impacto general en el puntaje de hiperfagia. El DCCR pareció tener un impacto menor en cuán astutos o rápidos eran los sujetos con respecto a la comida y en la frecuencia con que se levantaban por la noche para buscar comida.

20 Se observaron mejoras en la hiperfagia en sujetos con hiperfagia en línea base que oscilaba entre 29 (-45%) y menos de 5 (-33%) en una escala de 0 a 34 puntos.

25 Alrededor del 25% de los sujetos finalizaron la fase de etiqueta abierta con niveles muy bajos de hiperfagia (2 o 3 en una escala de 0 a 34). Estos sujetos tienden a perder más grasa corporal que el promedio. Dos de estos sujetos, ambas mujeres, una tratada con la hormona del crecimiento y una con hormona del crecimiento ingenua, perdieron más del 10% de su masa de grasa corporal inicial durante 10 semanas.

La Figura 1 muestra el cambio en la hiperfagia desde la línea base hasta el día 69.

#### Cambios en lípidos

30 Se evaluó un panel de lípidos en la línea base, y nuevamente en el día 69 y el día 97. Estos datos se pueden usar para evaluar el cambio desde la línea base hasta el día 69 para todos los sujetos asignados al azar en la fase doble ciego, por rama para el período del día 69 hasta el día 97 y en aquellos que continuaron con DCCR en la fase doble ciego desde la línea base hasta el día 97. Los resultados del período que cubren en la línea base hasta el día 69 se resumen en la Tabla 13. Los resultados para los sujetos que continuaron con DCCR en la fase de doble ciego desde la línea base hasta el día 97 se muestra en la Tabla 14.

Tabla 13. Cambios en los lípidos desde la línea base hasta el día 69

Parámetro	n	Porcentaje de cambio	valor p
Colesterol total	8	-4.0%	0.044
Triglicéridos	7	-21.0%	0.084
HDL-C	8	10.8%	0.244
LDL-C	8	-7.0%	0.030
No -HDL-C	8	-6.5%	0.019

Tabla 14. Porcentaje de cambio medio en los lípidos desde la línea base hasta el día 97 para aquellos tratados con DCCR en la fase doble ciego

Parámetro	Porcentaje de cambio medio desde la línea base hasta el día 97
Colesterol total	-11.0%

Parámetro	Porcentaje de cambio medio desde la línea base hasta el día 97
Triglicéridos	-41.8%
HDL-C	25.2%
LDL-C	-7.9%
No -HDL-C	-13.4%

5 De acuerdo con estudios previos que involucraron DCCR, el tratamiento de sujetos asignados al azar en la fase doble ciego con DCCR desde la línea base hasta el día 69 resultó en una serie de cambios estadísticamente significativos en los lípidos, incluyendo reducciones en el colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol no HDL. Aunque el impacto sobre los triglicéridos fue de mayor magnitud, no alcanzó significación debido a la menor n y mayor variabilidad en la población. En general, se observaron mayores reducciones en los triglicéridos en aquellos con elevaciones significativas en los triglicéridos en la línea base del estudio. Se observó un patrón similar en aquellos que fueron tratados con DCCR hasta el final del tratamiento doble ciego. Las disminuciones en el colesterol total, triglicéridos, LDL-C y no HDL-C fueron mayores en aquellos que fueron tratados con DCCR por más tiempo.

10 Cambios en leptina y grelina

La leptina y la grelina se midieron en la línea base y nuevamente en el día 69. Los resultados desde la línea base hasta el día 69 para la leptina y la grelina se proporcionan en la Tabla 15.

Tabla 15. Cambios de leptina y grelina desde la línea base hasta el día 69

Parámetro	n	Porcentaje de cambio	valor p
Leptina	6	-22.0%	0.061
Grelina	6	-15.0%	0.052

15 Evidencia adicional de la pérdida de grasa corporal proviene del análisis de la leptina, cuyos resultados son consistentes con los datos de DEXA y los datos sobre la circunferencia de la cintura. Aunque no alcanza la significación estadística, la leptina ha bajado más del 20% desde la línea base.

Si bien la grelina puede o no contribuir sustancialmente a la hiperfagia en el PWS, las reducciones en la grelina son beneficiosas en los pacientes con PWS.

20 Cambios en el comportamiento

Se utilizó un cuestionario, adaptado del estudio de historia natural de PWS, para documentar la presencia o ausencia de 23 comportamientos asociados con PWS en la línea base del estudio y nuevamente en el día 69. Estos comportamientos generalmente caen en 4 categorías:

- (1) comportamientos agresivos, amenazantes y destructivos;
- 25 (2) conductas autolesivas;
- (3) comportamientos compulsivos; y
- (4) otros comportamientos.

El cuestionario se administró en la línea base y nuevamente en el día 69. Las tasas de interrupción por conductas agresivas, amenazantes y destructivas y por todas las demás conductas se muestran en la Tabla 16.

30 Tabla 16. Tasas de interrupción para diversas clases de comportamiento en el estudio clínico PC025

Comportamientos	Tasa de interrupción	valor p
Agresivo, amenazador, destructivo	-62.5%	0.01
Todos los demás comportamientos asociados a PWS	-29.8%	

El impacto en los comportamientos agresivos, amenazantes y destructivos fue independiente de un impacto en la hiperfagia.

## Cambios en el gasto de energía en reposo y el cociente respiratorio

Las mediciones para el gasto energético en reposo y el cociente respiratorio fueron bastante variables de una visita a otra. A pesar de la variabilidad, el gasto de energía en reposo y el cociente respiratorio no cambiaron desde la línea base hasta el día 69.

## 5 Cambios en la sensibilidad a la insulina

El tratamiento con DCCR en otros estudios clínicos se asoció con mejoras en la resistencia a la insulina medida por los cambios en la evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR). Las mejoras en la sensibilidad a la insulina están bien documentadas en la literatura sobre diazóxido. Los sujetos inscritos en la fase doble ciego de este estudio eran bastante sensibles a la insulina al inicio, lo cual es típico de los pacientes con PWS en este rango de edad. De acuerdo con estudios clínicos previos de DCCR y la literatura histórica de diazóxido, el tratamiento con DCCR durante 10 semanas dio como resultado una mejora en HOMA-IR de  $2.61 \pm 1.85$  en la línea base del estudio a  $1.46 \pm 1.36$  en el día 69. La diferencia no alcanzó significación estadística ( $p = 0.095$ ).

## Ejemplo 4: Estudios clínicos con pacientes con síndrome de Smith-Magenis

En un primer ejemplo, un paciente con síndrome de Smith-Magenis es tratado con una suspensión oral de diazóxido. La dosis inicial es de aproximadamente 1 mg/kg administrada en dosis divididas. Después de que el paciente ha sido tratado de manera estable con 1 mg/kg durante un período de 1 a 2 semanas, la dosis se ajusta a aproximadamente 1.5 mg/kg. Después de que el paciente haya sido tratado de manera estable con 1.5 mg/kg durante un período de 1 a 2 semanas, la dosis se titula a aproximadamente 2.0 mg/kg. Este proceso de aumentar la dosis en aproximadamente 0.5 mg/kg en cada paso de titulación y la duración del tratamiento en cada paso de 1 a 2 semanas continúa hasta que el paciente muestre una respuesta adecuada al tratamiento, o se ha alcanzado una dosis máxima de 5 mg/kg. Las posibles respuestas al tratamiento podrían incluir la pérdida de grasa corporal, la reducción de la hipotonía, un aumento de la relación de masa corporal magra a masa grasa, reducción de la hiperfagia, reducción de la circunferencia de la cintura, pérdida de peso, reducción de los ataques de mal genio y comportamiento agresivo, y mejoras en factores de riesgo cardiovascular. El tratamiento con el fármaco es crónico y puede continuar de por vida.

En un segundo ejemplo, un paciente con síndrome de Smith-Magenis se trata con una formulación en tableta de liberación controlada de diazóxido colina. La dosis inicial es de aproximadamente 1.5 mg/kg administrados una vez al día. Después de que el paciente ha sido tratado de manera estable con 1.5 mg/kg durante un período de 1 a 2 semanas, la dosis se ajusta a aproximadamente 2.1 mg/kg. Después de que el paciente ha sido tratado de forma estable con 2.1 mg/kg durante un período de 1 a 2 semanas, la dosis se ajusta a aproximadamente 2.7 mg/kg. Este proceso de aumentar la dosis en aproximadamente 0.6 mg/kg en cada paso de titulación y la duración del tratamiento en cada paso de 1 a 2 semanas continúa hasta que el paciente muestre una respuesta adecuada al tratamiento, o se haya alcanzado una dosis máxima de 5 mg/kg. Las posibles respuestas al tratamiento podrían incluir la pérdida de grasa corporal, la reducción de la hipotonía, un aumento de la relación de masa corporal magra a masa grasa, reducción de la hiperfagia, reducción de la circunferencia de la cintura, pérdida de peso, reducción de los ataques de mal genio y comportamiento agresivo y mejoras en factores de riesgo cardiovascular. El tratamiento con el fármaco es crónico y puede continuar de por vida.

En un tercer ejemplo, un paciente con síndrome de Smith-Magenis se trata con una formulación en tableta de liberación controlada de diazóxido colina. La dosis inicial es de aproximadamente 1.5 mg/kg administrados una vez al día. Después de que el paciente ha sido tratado de manera estable con 1.5 mg/kg durante un período de 1 a 2 semanas, la dosis se ajusta a aproximadamente 2.2 mg/kg. Después de que el paciente ha sido tratado de manera estable con 2.2 mg/kg durante un período de 1 a 2 semanas, la dosis se ajusta a aproximadamente 2.9 mg/kg. Este proceso de aumentar la dosis en aproximadamente 0.7 mg/kg en cada paso de titulación y la duración del tratamiento en cada paso de 1 a 2 semanas continúa hasta que el paciente muestre una respuesta adecuada al tratamiento o se haya alcanzado una dosis máxima de 5 mg/kg. Paralelamente, el paciente también puede ser tratado con beloranib. Las posibles respuestas al tratamiento podrían incluir la pérdida de grasa corporal, la reducción de la hipotonía, un aumento de la relación de masa corporal magra a masa grasa, reducción de la hiperfagia, reducción de la circunferencia de la cintura, pérdida de peso, reducción de los ataques de mal genio y comportamiento agresivo y mejoras en factores de riesgo cardiovascular. El tratamiento con el fármaco es crónico y puede continuar de por vida.

En un cuarto ejemplo, un paciente con síndrome de Smith-Magenis es tratado con una formulación en tableta de liberación controlada de diazóxido colina. La dosis inicial es de aproximadamente 1.5 mg/kg administrados una vez al día. Después de que el paciente ha sido tratado de manera estable con 1.5 mg/kg durante un período de 1 a 2 semanas, la dosis se ajusta a aproximadamente 2.3 mg/kg. Después de que el paciente ha sido tratado de manera estable con 2.3 mg/kg durante un período de 1 a 2 semanas, la dosis se ajusta a aproximadamente 3.0 mg/kg. Este proceso de aumentar la dosis en aproximadamente 0.8 mg/kg en cada paso de titulación y la duración del tratamiento en cada paso de 1 a 2 semanas continúa hasta que el paciente muestre una respuesta adecuada al tratamiento, o se haya alcanzado una dosis máxima de 5 mg/kg. Paralelamente, el paciente también puede ser tratado con un análogo de grelina no acilado. Las posibles respuestas al tratamiento podrían incluir la pérdida de grasa corporal, la reducción de la hipotonía, un aumento en la relación de masa corporal magra a masa grasa, reducciones en la hiperfagia, reducciones en la circunferencia de la cintura, pérdida de peso, reducciones en los ataques de mal genio y

comportamiento agresivo y mejoras en factores de riesgo cardiovascular. El tratamiento con el fármaco sería crónico y puede continuar de por vida.

5 En un quinto ejemplo, un paciente con síndrome de Smith-Magenis se trata con una formulación en tableta de liberación controlada de diazóxido colina. La dosis inicial es de aproximadamente 1.5 mg/kg administrados una vez al día. Después de que el paciente haya sido tratado de manera estable con 1.5 mg/kg durante un período de 1 a 2 semanas, la dosis se ajustará a aproximadamente 2.4 mg/kg. Después de que el paciente ha sido tratado de manera estable con 2.4 mg/kg durante un período de 1 a 2 semanas, la dosis se ajusta a aproximadamente 3.3 mg/kg. Este proceso de aumentar la dosis en aproximadamente 0.9 mg/kg en cada paso de titulación y la duración del tratamiento en cada paso de 1 a 2 semanas continúa hasta que el paciente muestre una respuesta adecuada al tratamiento, o se haya alcanzado una dosis máxima de 5 mg/kg. Paralelamente, el paciente también puede ser tratado con un agonista de MC4. Las posibles respuestas al tratamiento podrían incluir la pérdida de grasa corporal, la reducción de la hipotonía, un aumento en la relación de masa corporal magra a masa grasa, reducciones en la hiperfagia, reducciones en la circunferencia de la cintura, pérdida de peso, reducciones en los ataques de mal genio y comportamiento agresivo y mejoras en factores de riesgo cardiovascular. El tratamiento con el fármaco sería crónico y puede continuar de por vida.

15 En un sexto ejemplo, un paciente con síndrome de Smith-Magenis es tratado con una formulación en tableta de liberación controlada de diazóxido colina. La dosis inicial es de aproximadamente 1.5 mg/kg administrados una vez al día. Después de que el paciente haya sido tratado de manera estable con 1.5 mg/kg durante un período de 1 a 2 semanas, la dosis se titula a aproximadamente 2.5 mg/kg. Después de que el paciente ha sido tratado de manera estable con 2.5 mg/kg durante un período de 1 a 2 semanas, la dosis se ajusta a aproximadamente 3.5 mg/kg. Este proceso de aumentar la dosis en aproximadamente 1.0 mg/kg en cada paso de titulación y la duración del tratamiento en cada paso de 1 a 2 semanas continúa hasta que el paciente muestre una respuesta adecuada al tratamiento, o se haya alcanzado una dosis máxima de 5 mg/kg. Paralelamente, el paciente también puede ser tratado con un agonista de MC4. Las posibles respuestas al tratamiento podrían incluir la pérdida de grasa corporal, la reducción de la hipotonía, un aumento en la relación de masa corporal magra a masa grasa, reducciones en la hiperfagia, reducciones en la circunferencia de la cintura, pérdida de peso, reducciones en los ataques de mal genio y comportamiento agresivo y mejoras en factores de riesgo cardiovascular. El tratamiento con el fármaco sería crónico y puede continuar de por vida.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para uso en la reducción de uno o más comportamientos agresivos en un sujeto con síndrome de Prader-Willi (PWS), en el que el uso comprende administrar a dicho sujeto durante al menos 10 semanas una formulación farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ , en el que la administración reduce uno o más comportamientos agresivos en el sujeto.
2. El agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para uso de la reivindicación 1, en el que el uso comprende además administrar un segundo producto terapéutico, en el que el segundo producto está destinado a reducir adicionalmente el uno o más comportamientos agresivos.
- 10 3. Un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para uso en un método para aumentar en al menos un 2% la masa corporal magra o la relación masa/grasa corporal magra en un sujeto con Síndrome de Prader-Willi (PWS), en donde el método comprende administrar a dicho sujeto durante al menos 10 semanas una formulación farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de dicho agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ .
- 15 4. El agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para uso de la reivindicación 3, en el que la masa corporal magra o la relación masa corporal magra/grasa del sujeto se incrementa en al menos un 3% después de al menos 10 semanas de administrar la formulación farmacéutica.
5. El agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para uso de la reivindicación 3, en el que la masa corporal magra o la relación masa corporal magra/grasa del sujeto se incrementa en al menos 4% después de al menos 10 semanas de administrar la formulación farmacéutica.
- 20 6. El agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para uso de la reivindicación 3, en el que la masa corporal magra o la relación masa corporal magra/grasa del sujeto se incrementa en al menos 5% después de al menos 10 semanas de administrar la formulación farmacéutica.
7. Un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para uso en la reducción de la hiperghrelinemia en un sujeto con síndrome de Prader-Willi (PWS), en el que el uso comprende administrar a dicho sujeto durante al menos 10 semanas una formulación farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un agente de apertura del canal  $K_{ATP}$ .
- 25 8. El agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicho agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  es diazóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. El agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para uso de la reivindicación 8, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es diazóxido colina.
- 30 10. El agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que dicho diazóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral.
11. El agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que:  
la formulación farmacéutica incluye al menos un excipiente que afecta la tasa de liberación de diazóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o  
la formulación farmacéutica incluye al menos un excipiente que retrasa la liberación de diazóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 12. El agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la formulación comprende además al menos otro ingrediente activo.
13. El agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que dicha administración se lleva a cabo durante uno o más años.
- 40 14. El agente de apertura del canal  $K_{ATP}$  para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que la formulación farmacéutica se administra dos veces al día, o una vez al día.

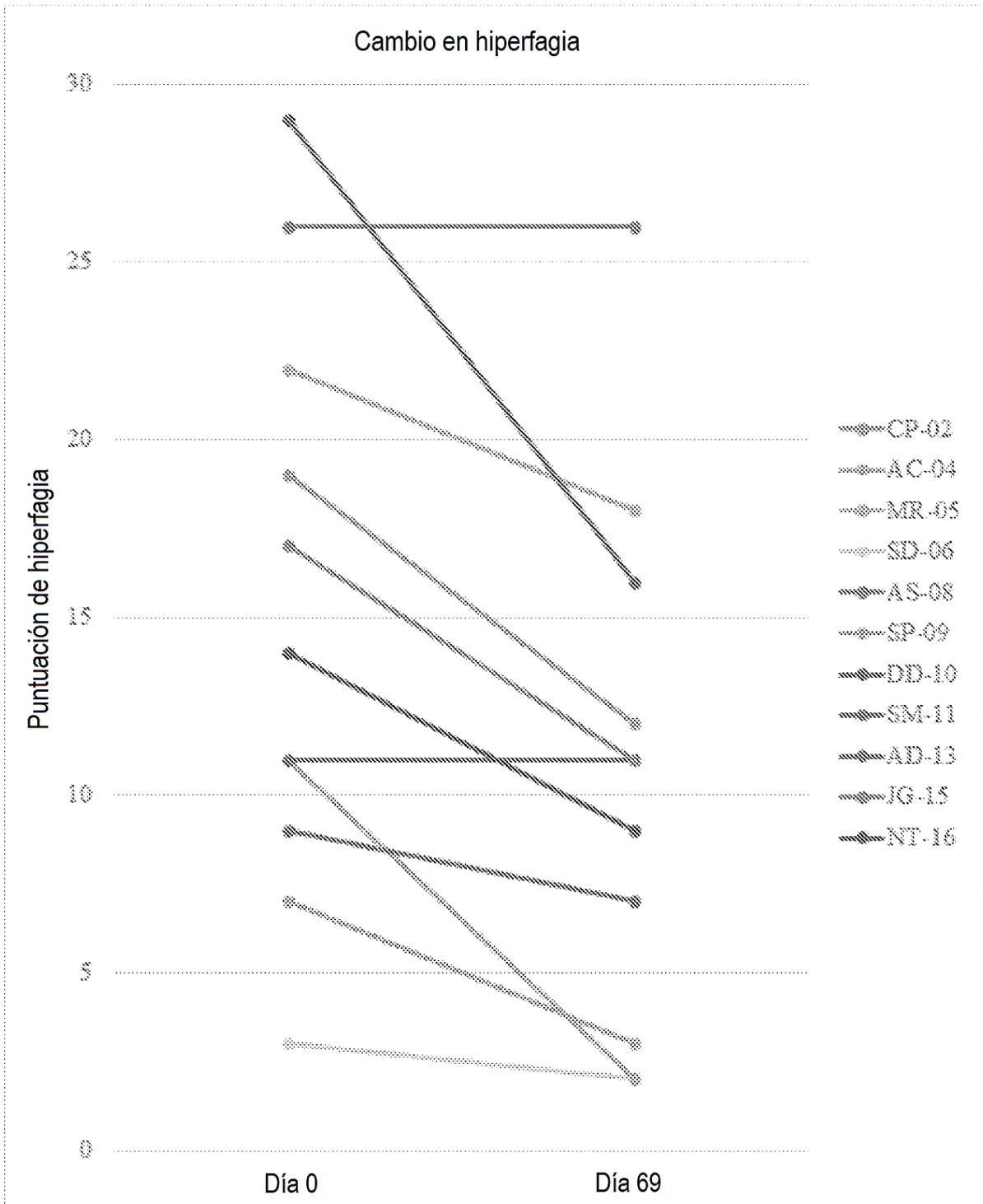


Figura 1

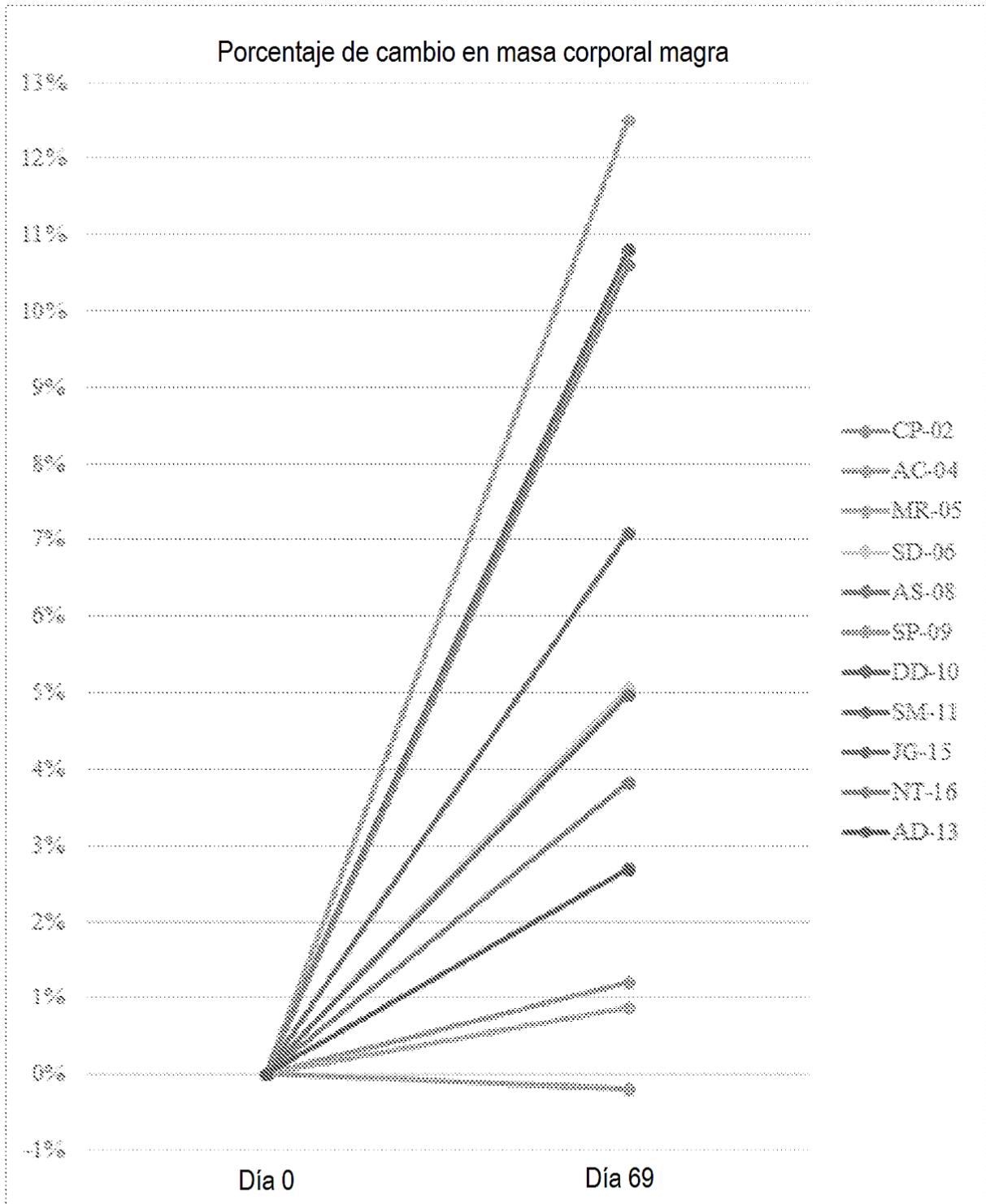


Figura 2

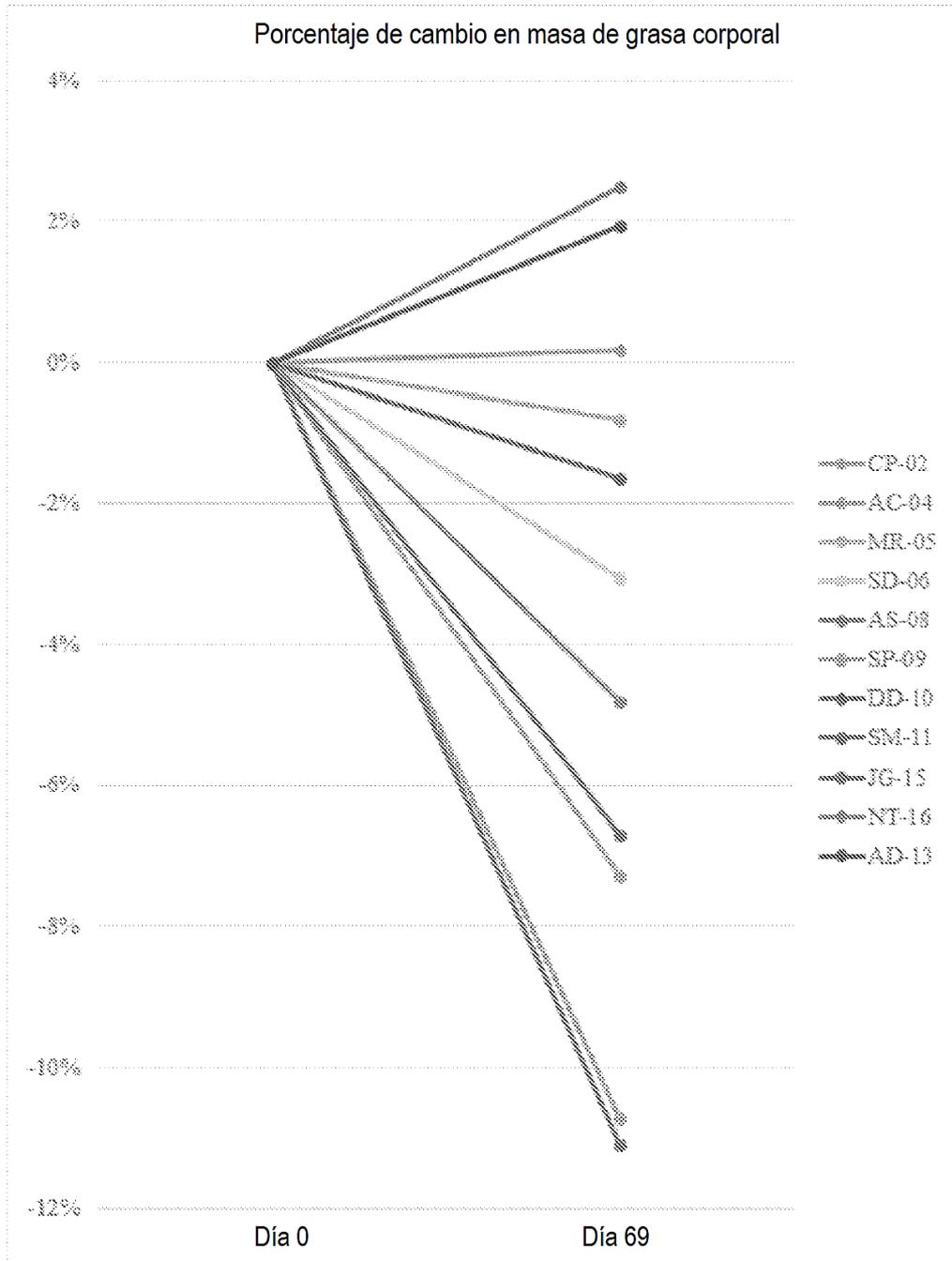


Figura 3

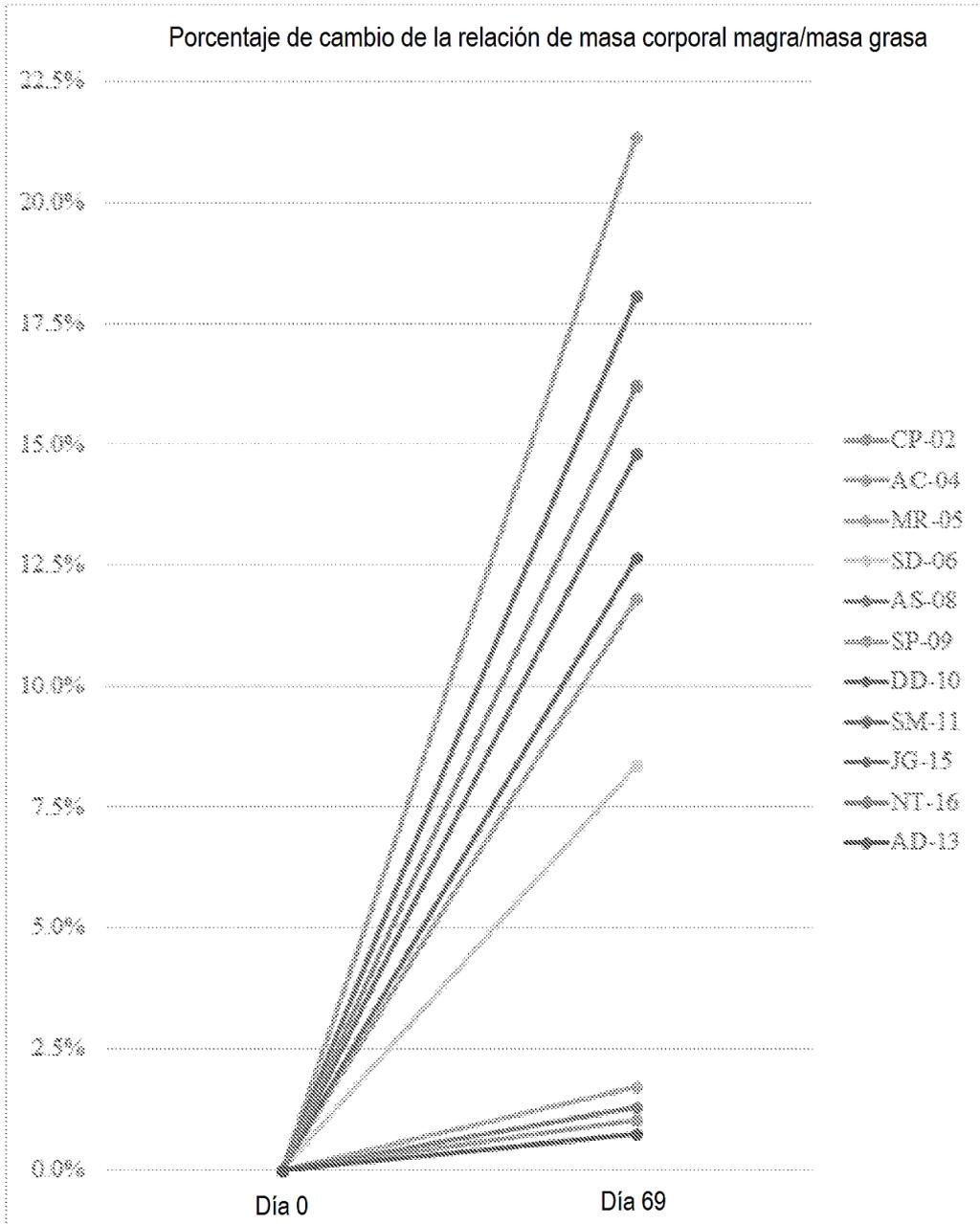


Figura 4