



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0618918-0 A2**

(22) Data de Depósito: 20/11/2006  
(43) Data da Publicação: 13/09/2011  
(RPI 2123)



**(51) Int.Cl.:**

A61K 31/00  
A61K 31/135  
A61K 31/138  
A61K 31/423  
A61K 31/4525  
A61K 31/485  
A61K 31/55  
A61K 31/551  
A61K 31/7048  
A61K 45/06  
A61P 3/10

**(54) Título:** COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA AUMENTAR A SENSIBILIDADE À INSULINA

**(30) Prioridade Unionista:** 22/11/2005 US 60/738,893, 12/01/2006 US 60/759,117, 12/01/2006 US 60/759,117, 22/11/2005 US 60/738,893

**(73) Titular(es):** Orexigen Therapeutics, Inc.

**(72) Inventor(es):** Anthony A. McKinney, Gary Tollefson, Michael A. Cowley

**(74) Procurador(es):** MONTAURY PIMENTA, MACHADO & LIOCE

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2006044966 de 20/11/2006

**(87) Publicação Internacional:** WO 2007/067341 de 14/06/2007

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÕES E METODOS PARA AUMENTAR A SENSIBILIDADE A INSULINA Métodos e composições para tratar uma condição de glicose sanguínea envolvem identificar um indivíduo adequado e administrar uma quantidade eficaz de uma composição que contém um ou mais de um antagonista opióide, um anticonvulsivo, e um agente psicoterapêutico. As composições podem incluir insulina. Em algumas modalidades, tais métodos e composições podem ser usados para modular um nível de glicose sanguínea. Em modalidades preferidas, tais métodos e composições são úteis para aumentar a sensibilidade de um indivíduo à insulina.

## COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA AUMENTAR A SENSIBILIDADE À INSULINA

### Informação sobre Pedidos Relacionados

5       Esse pedido reivindica prioridade para o Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos 60/738.893, depositado em 22 de novembro de 2005, e 60/759.117, depositado em 12 de janeiro de 2006, os quais são aqui incorporados, integralmente, como referência.

### Antecedentes da Invenção

#### 10       Campo da Invenção

A presente invenção se refere ao campo de composições farmacêuticas e métodos para o tratamento de distúrbios relacionados à insulina em indivíduos.

#### Descrição da Técnica Relacionada

15       O diabetes é uma doença crônica que não tem cura. Atualmente, aproximadamente 18,2 milhões de pessoas ou 6,3% da população nos Estados Unidos têm diabetes. Embora aproximadamente 13 milhões tenham sido diagnosticados, estima-se que 5,2 milhões de pessoas não têm conhecimento  
20       de que são portadores da doença. Como a sexta causa principal de morte por doença em 2000, o diabetes está custando ao sistema de cuidados com a saúde dos Estados Unidos 135 bilhões de dólares estimados anualmente. Vide National Diabetes Information Clearinghouse, NIH Publicação  
25       Nº 04-3892, de novembro de 2003. Mais grave do que os custos econômicos associados com o diabetes é a diminuição na qualidade de vida, sérias complicações/consequências para saúde, e mortes associadas com o diabetes.

30       O diabetes é um grupo de doenças caracterizadas por elevados níveis de glicose sanguínea, que resultam de insuficiências na produção de insulina, ação da insulina, ou ambos. Como o diabetes pode permanecer não diagnosticado

por anos, muitas pessoas tomam conhecimento de que são portadores do diabetes apenas após o desenvolvimento de uma de suas complicações que põe a vida em risco. É bem aceito o fato de que fatores ambientais e genética tal como

5 obesidade e falta de exercícios, são fatores importantes no início do diabetes.

Um grupo de diabetes, Tipo 1 (ou diabetes melito dependente de insulina ou diabetes com início na juventude), se desenvolve quando o sistema imunológico do

10 corpo destrói as células pancreáticas que produzem o hormônio insulina, o qual regula os níveis de glicose do sangue. O diabetes Tipo 1 normalmente ocorre em criança e adultos jovens, embora o início da doença possa ocorrer em qualquer idade. O diabetes do Tipo 1 responde por

15 aproximadamente 5 a 10 por cento de todos os casos diagnosticados de diabetes. Fatores de risco para o diabetes do Tipo 1 incluem fatores autoimunes, genéticos, e ambientais. Indivíduos diagnosticados com o diabetes Tipo 1 requerem fornecimento diário de insulina por intermédio de

20 injeções ou bombas.

Outro grupo de diabetes, diabetes Tipo 2 (ou Tipo II) (diabetes melito não-dependente de insulina (NIDDM) ou diabetes com início em adultos), é um distúrbio metabólico envolvendo desregulação do metabolismo de glicose e

25 resistência à insulina, que podem resultar em complicações de longo prazo envolvendo os olhos, rins, nervos e vasos sanguíneos. O diabetes Tipo 2 resulta da incapacidade do corpo em produzir ou insulina suficiente (secreção anormal de insulina) ou de sua incapacidade em eficazmente utilizar

30 a insulina (resistência à ação da insulina em órgãos ou tecidos-alvo). Essa doença normalmente começa como resistência à insulina, um distúrbio no qual as células não utilizam a insulina adequadamente, e à medida que aumenta a

necessidade de insulina, o pâncreas gradualmente perde a sua capacidade de produzir insulina. Os pacientes sofrendo de diabetes Tipo 2 têm uma deficiência de insulina relativa. Isto é, nesses pacientes, os níveis de insulina de plasma são de normais para elevados em termos absolutos, embora eles sejam inferiores ao previsto para o nível de glicose de plasma que está presente. O diabetes Tipo 2 é a forma mais comum da doença respondendo por 90-95% de diabetes. O diabetes Tipo 2 está se aproximando de proporções epidêmicas, devido a um número aumentado de americanos mais velhos e uma maior predominância de obesidade e de estilo de vida sedentário.

O diabetes melito Tipo II é caracterizado pelos seguintes sinais ou sintomas clínicos: concentração de glicose de plasma persistentemente elevada ou hiperglicemia; poliúria; polidipsia e/ou polifagia; complicações microvasculares crônicas, tal como retinopatia, nefropatia e neuropatia; e complicações macrovasculares, tal como hiperlipidemia e hipertensão. Essas complicações micro e macro vascular podem levar à cegueira, doença renal de estágio final, amputação de membros e infartação do miocárdio.

O diabetes gestacional se refere a uma forma de intolerância à glicose que é diagnosticada em mulheres grávidas. Durante a gravidez, o diabetes gestacional requer tratamento para normalizar os níveis de glicose de sangue maternal para evitar complicações na criança. Uma percentagem (5-10 por cento) das mulheres com diabetes gestacional tem o diabetes Tipo 2 após a gravidez. Mulheres que tiveram diabetes gestacional também têm uma chance de 20-50% de desenvolver o diabetes nos próximos 5-10 anos.

Muitas composições e métodos farmacêuticos foram propostos para tratar e/ou curar o diabetes. Por exemplo,

uma abordagem para reduzir hiperglicemia em diabetes envolve aumentar a atividade de glucocinase do fígado (GK) (Van Schaftingen, E. et al., Adv. Enzyme Regul. 32:133-148, 1992). Estudos envolvendo camundongos diabéticos transgênicos mostraram que números de cópia GK aumentados resultam em metabolismo de glicose hepática aumentado e níveis diminuídos de glicose de plasma (Ferre, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93:7225-7230, 1996; FASEB J., 10:1213-1218, 1996; Niswender, K. D. et al., J. Biol. Chem., 272:22570-22575, 1997), demonstra que aumentar o GK de fígado pode ser eficaz na redução de hiperglicemia em diabetes.

A Patente dos Estados Unidos 5.714.519 (em seguida a Patente '519) revela métodos para controlar ou a hiperinsulinemia ou resistência à insulina mediante administração de pantetina (vide reivindicações 1-18; coluna 5, linhas 6-15) ou cisteamina (vide reivindicações 19-27; coluna 5, linhas 16-22) em intervalos predeterminados durante o dia. Infelizmente, algumas das dosagens de pantetina ou cisteamina (por exemplo, 500 mg de cisteamina) reveladas na Patente '519 são tóxicas para os seres humanos. Na realidade, tais quantidades de dosagem de cisteamina ou pantetina também podem causar sintomas gastrointestinais indesejáveis, tal como produção de ácido aumentada ou até mesmo úlceras (Srivastava, P. K. & L. Field, J. Med. Chem., 18(8):798-802, 1975). Patente dos Estados Unidos, 6.686.337, revela métodos para tratar o diabetes Tipo II, utilizando uma combinação de um sulfamato especificado, e um agente antidiabético.

#### Sumário da Invenção

Uma modalidade provê um método de tratar uma condição de glicose sanguínea, compreendendo identificar um indivíduo tendo uma condição de glicose sanguínea

precisando de tratamento e administrar ao indivíduo uma quantidade de uma composição que é eficaz para modular um nível de glicose sanguínea, em que a composição compreende um selecionado a partir de um anticonvulsivo de não-sulfamato; um agente psicoterapêutico; um antagonista opióide; uma combinação de um agente psicoterapêutico e um antagonista opióide; uma combinação de um agente psicoterapêutico e um anticonvulsivo; uma combinação de um antagonista opióide e um anticonvulsivo; e uma combinação de um antagonista opióide, um anticonvulsivo, e um agente psicoterapêutico.

Em algumas modalidades, o indivíduo pode sofrer de pelo menos uma condição selecionada a partir de diabetes, resistência à insulina, hiperinsulinemia, metabolismo de glicose enfraquecido, e hiperglicemia. Em algumas modalidades, a condição é resistência à insulina. Em algumas modalidades, a condição é diabetes Tipo 2.

Exemplos de agentes psicoterapêuticos adequados incluem amitriptilina, aripiprazol, benzodiazepinas, bupropiona, carbamezepina, clomipramina, clozapina, desipramina, dothiapien, doxepina, elatriptana, outras triptanas, fluoxetina, imipramina, lamotrogina, lítio, maprotilina, mirtazapina, nortriptilina, olanzapina, oxcarbamezepina, paroxetina, protriptilina, quetiapina, risperidona, setiptilina, sumatriptana, tiabagina, trimipramina, valproato, ziprasidona, e zolmitriptana, ou um sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades preferidas, o agente psicoterapêutico é selecionado a partir de bupropiona, mirtazapina, olanzapina, setiptilina, fluoxetina, e valproato, ou um sal farmacologicamente aceitável ou pró-droga dos mesmos.

Exemplos de anticonvulsivos adequados incluem:

5,5-diphenylhydantoin, benzodiazepina, carbamezepina, clonazepam, clorazepato, diazepam, divalproex, etosuximida, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, metsuximida, oxcarbazepina, fenitoína, pregabalina, tiabagina, topiramato, valproato, ácido valpróico, e zonisamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou pró-droga dos mesmos. Em algumas modalidades preferidas, o anticonvulsivo é zonisamida. O anticonvulsivo não-sulfamato pode ser selecionado a partir de zonisamida, valproato, e ácido valpróico, ou um sal farmaceuticamente ou pró-droga dos mesmos.

Exemplos de antagonistas opióides incluem: alvimopan, buprenorfina, lofexidina, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, norbinaltorfimina, metilnaltrexona, pentazocina, e propiram, ou um sal ou pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades preferidas, o antagonista opióide é selecionado a partir de nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, e metilnaltrexona, ou um sal ou pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Em algumas modalidades, a composição que é eficaz para modular um nível de glicose-100 pode compreender uma combinação de um agente psicoterapêutico e um antagonista opióide. O agente psicoterapêutico pode ser selecionado a partir de bupropiona, mirtazapina, olanzapina, setiptilina, fluoxetina, e valproato, ou um sal ou pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos; e o antagonista opióide pode ser selecionado a partir de nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, e metilnaltrexona, ou um sal ou pró-droga farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente psicoterapêutico pode ser administrado a um indivíduo separadamente do antagonista opióide.

Em algumas modalidades, a composição que é eficaz para modular um nível de glicose sanguínea compreende uma combinação de um agente psicoterapêutico e um anticonvulsivo. O agente psicoterapêutico pode ser selecionado de bupropiona, mirtazapina, olanzapina, setiptilina, fluoxetina, e valproato, ou um sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável dos mesmos; e o anticonvulsivo pode ser selecionado a partir de topiramato, valproato, ácido valpróico, e zonisamida, ou um sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, o agente psicoterapêutico pode ser administrado ao indivíduo separadamente do anticonvulsivo.

Em algumas modalidades, a composição que é eficaz para modular um nível de glicose sanguínea compreende uma combinação de um antagonista opióide e um anticonvulsivo. O antagonista opióide pode ser selecionado a partir de: alvimopan, buprenorfina, lofexidina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, norbinaltorfimina, metilnaltrexona, pentazocina, e propiram, ou um sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável dos mesmos; e o anticonvulsivo pode ser selecionado a partir de topiramato, valproato, ácido valpróico, e zonisamida, ou um sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, o antagonista opióide é administrado ao indivíduo separadamente do anticonvulsivo.

Em algumas modalidades, a composição que é eficaz para modular um nível de glicose sanguínea compreende uma combinação de um antagonista opióide, um anticonvulsivo, e um agente psicoterapêutico. O antagonista opióide pode ser selecionado a partir de alvimopan, buprenorfina, lofexidina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, norbinaltorfimina, metilnaltrexona, pentazocina, e propiram, ou um sal ou pró-droga farmacologicamente

aceitável dos mesmos; o anticonvulsivo pode ser selecionado a partir de topiramato, valproato, ácido valpróico, e zonisamida, ou um sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável dos mesmos; e o agente psicoterapêutico pode ser selecionado a partir de bupropiona, mirtazapina, olanzapina, setiptilina, fluoxetina, e valproato, ou um sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, pelo menos um de: antagonista opióide, anticonvulsivo, e agente psicoterapêutico; pode ser administrado ao indivíduo separadamente de pelo menos um dos outros.

Qualquer composição revelada pode compreender ainda insulina. Qualquer composição revelada pode compreender uma formulação de liberação controlada, a qual pode, em algumas modalidades, ser uma formulação de liberação sustentada.

Em algumas modalidades, os métodos revelados compreendem obter uma medição do nível de glicose do sangue do indivíduo. Uma dosagem da composição pode ser ajustada após obtenção da medição do nível de glicose do sangue do indivíduo. Os métodos revelados podem compreender prover instruções dietéticas ao indivíduo.

Em algumas modalidades, a presente invenção se refere a um pacote compreendendo uma composição de modulação de glicose sanguínea na forma de dosagem unitária e instruções escritas aconselhando o leitor a monitorar o nível de glicose sanguínea de um futuro receptor humano da composição, em que a composição de modulação de glicose do sangue compreende pelo menos um selecionado de: um anticonvulsivo não-sulfamato; agente psicoterapêutico; um antagonista opióide, uma combinação de um agente psicoterapêutico e um antagonista opióide; uma combinação de um agente psicoterapêutico e um anticonvulsivo; uma

combinação de um antagonista opióide e um anticonvulsivo; e uma combinação de um antagonista opióide, anticonvulsivo, e um agente psicoterapêutico.

Essas e outras modalidades são descritas em maior detalhe abaixo.

#### Descrição Detalhada da Modalidade Preferida

Percebeu-se que os neurônios de melanocortina influenciam a sensibilidade à insulina (inversamente, conhecido como insensibilidade à insulina ou resistência à insulina). Modalidades dessa invenção incluem administrar composições que influenciam a atividade desses neurônios, desse modo modulando os níveis de glicose sanguínea e, por exemplo, alterando, compensando ou inibindo a gravidade, risco, início, e/ou ocorrência de condições de glicose sanguínea. Em algumas modalidades, essas composições de modulação de glicose sanguínea (BGM) compreendem pelo menos um selecionado de: anticonvulsivo não-sulfonato (por exemplo, zonisamida); um agente psicoterapêutico (por exemplo, um antidepressivo, tal como fluoxetina, bupropiona, mirtazapina, olanzapina e/ou paroxetina); um antagonista opióide (por exemplo, naltrexona, nalmeveno e/ou naloxona); uma combinação de um agente psicoterapêutico e um antagonista opióide; uma combinação de um agente psicoterapêutico e um anticonvulsivo; uma combinação de um antagonista opióide e um anticonvulsivo; e uma combinação de um antagonista opióide, um anticonvulsivo, e um agente psicoterapêutico. Exemplos de compostos que alteram a atividade de neurônios de melanocortina incluem compostos que aumentam o agonismo de um receptor de melanocortina 3 (MC3-R) ou um receptor de melanocortina 4 (MC4-R) em comparação com condições fisiológicas normais. Os compostos podem incluir aqueles que melhoram a atividade de  $\alpha$ -MSH. Esses compostos podem

incluir os psicoterapêuticos. Em algumas modalidades esses incluem também os anticonvulsivos. Além disso, percebeu-se que combinações de psicoterapêuticos e anticonvulsivos; psicoterapêuticos e antagonistas opióides; anticonvulsivos e antagonistas opióides; e/ou psicoterapêuticos, anticonvulsivos e antagonistas opióides têm um impacto ainda maior sobre os neurônios de melanocortina e desse modo um impacto ainda maior sobre a resistência à insulina. Como tal, mediante controle da atividade de neurônios de melanocortina, as modalidades desta invenção podem prover uma forma de modular os níveis de glicose do sangue e desse modo controlar, inibir e/ou prevenir o início, gravidade, risco, e/ou ocorrência de condições de glicose sanguínea. Similarmente, várias composições compreendendo compostos que influenciam as células tendo receptores de melanocortina também são providas.

Em alguns aspectos, é provida uma composição BGM tendo múltiplos compostos. Em alguns aspectos, a composição BGM é usada para tratar a resistência à insulina e pode compreender um primeiro composto, o qual é um antagonista opióide, um segundo composto, o qual é um psicoterapêutico, e um terceiro composto, o qual é um anticonvulsivo, em que cada um dos compostos está presente em quantidades suficientes para inibir uma condição de glicose sanguínea. Qualquer um, ou uma combinação desses compostos, pode ser administrado a uma pessoa correndo o risco de desenvolver, ou ter, uma condição de glicose sanguínea ou inibir a gravidade, progressão, e/ou duração de uma condição de glicose sanguínea do paciente.

Em outros aspectos, a composição BGM compreende insulina ou é adicionalmente combinada ou administrada com insulina, e desse modo pode ser usada diretamente para tratar e/ou inibir a condição de glicose sanguínea, tal

como diabetes ou resistência à insulina, assim como reduzindo o risco e/ou revertendo qualquer início de uma condição de glicose sanguínea. Desse modo, em algumas modalidades, por exemplo, a composição BGM compreende (1) um antagonista opióide e insulina, (2) um agente psicoterapêutico e insulina, (3) um anticonvulsivo e insulina, (4) um antagonista opióide, insulina, e um agente psicoterapêutico, (5) um antagonista opióide, insulina, e um anticonvulsivo, (6) insulina, um psicoterapêutico, e um anticonvulsivo; ou (7) insulina, um agente psicoterapêutico, anticonvulsivo, e um antagonista opióide. Essas composições BGM podem ser eficazes para tratar resistência à insulina assim como outras condições de glicose sanguínea, incluindo diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, diabetes associada com obesidade ou distúrbio obsessivo-compulsivo, "pré-diabetes" (por exemplo, obesidade pré-diabética) na qual o nível de glicose sanguínea está entre aproximadamente 110 e 125 mg/dl (jejum), diabetes induzida por drogas, diabetes gestacional e diabetes associado com vários distúrbios médicos tal como síndrome de Cushing. Como serão consideradas por aqueles versados na técnica, outras combinações BGM também são consideradas. Em algumas modalidades, uma combinação de insulina com um composto ou método que altera a atividade das células de melanocortina (por exemplo, neurônios com receptores de melanocortina) em uma composição ou método, é considerada. Essas e outras modalidades são discutidas em mais detalhe abaixo. As definições a seguir são providas para esclarecer alguns aspectos dos componentes e doenças relevantes.

#### Definições

O termo "condição de glicose sanguínea" se refere a uma condição na qual é desejável modular os níveis de

glicose do paciente. Em algumas modalidades, as condições de glicose sanguínea incluem condições nas quais é desejável reduzir os níveis de glicose sanguínea. Por exemplo, elevados níveis de glicose sanguínea podem ser uma condição de glicose sanguínea. Em outras modalidades, as condições de glicose sanguínea incluem condições nas quais é desejável manter os níveis de glicose sanguínea em um valor específico ou dentro de uma faixa de valores. Em ainda outras modalidades, as condições de glicose sanguínea incluem condições nas quais é desejável aumentar os níveis de glicose sanguínea. Em algumas modalidades, métodos e componentes aqui descritos podem ser usados para primeiramente reduzir os níveis de glicose sanguínea e para então manter os níveis de glicose sanguínea em um valor específico ou dentro de uma faixa de valores. As condições de glicose sanguínea incluem condições nos quais um indivíduo está sob o risco de desenvolver uma condição de glicose sanguínea. Em uma modalidade, a resistência à insulina é uma condição de glicose sanguínea. Em outra modalidade, o diabetes é uma condição de glicose sanguínea.

O termo "insulina" se refere a um hormônio polipeptídico (peso molecular de aproximadamente 5700) produzido naturalmente pelo pâncreas (secretado pelas células beta nas ilhotas de Langerhans) de um mamífero que controla as quantidades de glicose presente no sangue mediante estimulação da admissão de glicose pelo músculo e tecido adiposo. A insulina pode existir em vários estados, e como pré-insulina e pró-insulina. O termo "insulina" também se refere às versões sintéticas tal como Humulin® (comercialmente disponível a partir da Eli Lilly).

O termo "sensibilidade à insulina" se refere à capacidade de uma célula, por exemplo, uma célula de músculo (por exemplo, célula de músculo esquelético) ou

célula de gordura (por exemplo, um adipócito), ou organismo em detectar ou responder à estimulação pela insulina ou à sinalização de insulina. A resposta preferida para insulina ou sinalização de insulina é a admissão de glicose.

5                   O termo "resistência à insulina" se refere a uma condição ou distúrbio na qual os tecidos do corpo falham em responder normalmente à insulina. A resistência à insulina se manifesta em níveis de glicose e insulina endógenos patologicamente elevados e predispõe um mamífero ao

10 desenvolvimento de um conjunto de anormalidades, incluindo algum grau de tolerância à glicose prejudicada, um aumento em triglicerídeos de plasma e níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), uma diminuição nos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade

15 (HDL), pressão sanguínea elevada, hiperuricemia, uma diminuição na atividade fibrinolítica de plasma, um aumento em doença cardiovascular e aterosclerose (Reaven, G. M. *Physiol. Rev.* 75(3): 473-86, 1995). Resistência à insulina descompensada acredita-se amplamente ser uma causa

20 subjacente de diabetes melito não-dependente de insulina (NIDDM). Hiperinsulinemia se refere à produção excessiva de insulina pelas células pancreáticas. Frequentemente, a hiperinsulinemia ocorre como resultado da resistência à insulina, que é uma condição definida pela resistência

25 celular à ação da insulina. A resistência à insulina, conforme definido acima, é um estado/distúrbio no qual uma quantidade normal de insulina produz uma resposta biológica subnormal (metabólica). Em pacientes sofrendo de diabetes tratados com insulina, a resistência à insulina é

30 considerada como estando presente sempre que a dose terapêutica de insulina em pessoa normal.

Homeostase de glicose enfraquecida (ou metabolismo) se refere a uma condição na qual os níveis de

açúcar no sangue são superiores ao normal, porém não elevados o suficiente para serem classificados como diabetes. Existem duas categorias que são consideradas fatores de risco para diabetes futura e doença cardiovascular. Tolerância à glicose prejudicada (IGT) ocorre quando os níveis de glicose após um teste de tolerância à glicose oral de 2 horas estiverem entre 140 e 199 mg/dl. IGT é um fator de risco principal para diabetes do Tipo 2 e está presente em aproximadamente 11% dos adultos, ou aproximadamente 20 milhões de americanos. Aproximadamente 40-45% das pessoas com idade de 65 anos ou mais velhas têm o diabetes do Tipo 2 ou IGT. Glicose em jejum prejudicada (IFG) ocorre quando os níveis de glicose após um teste de glicose de plasma em jejum de 8 horas estão entre 110 e 126 mg/dl.

Hiperglicemia, uma característica comum do diabetes, é causada pela utilização diminuída de glicose pelo fígado e tecidos periféricos e uma produção de glicose aumentada pelo fígado.

O termo "composto" pode se referir a muitas substâncias diferentes. Por exemplo, o primeiro composto geralmente denota um antagonista opióide, o segundo composto geralmente denota um aperfeiçoador de atividade  $\alpha$ -MSH ou psicoterapêutico, e o terceiro composto geralmente denota um anticonvulsivo. Contudo, onde explicitamente denotado, esses termos podem assumir diferentes significados. Geralmente, "composto" não agente insulina, a menos que explicitamente denotado.

O termo "sal farmacologicamente aceitável" se refere a uma formulação de um composto que não causa irritação significativa em um organismo ao qual ele é administrado e não anula a atividade biológica e propriedades do composto. Os sais farmacologicamente

aceitáveis podem ser obtidos mediante reação de um composto da invenção com ácidos inorgânicos tal como ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido p-toluenosulfônico, ácido salicílico, e semelhante. Os sais farmaceuticamente aceitáveis também podem ser obtidos mediante reação de um composto da invenção com uma base para formar um sal tal como um sal de amônio, um sal de metal alcalino, tal como um sal de sódio ou potássio, um sal de metal de terra alcalina, tal como um sal de cálcio ou magnésio, um sal de bases orgânicas como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil) metilamina, e sais dos mesmos com aminoácidos tal como arginina, lisina, e semelhante.

Uma "pró-droga" se refere a um agente que é convertido na droga de origem in vivo. As pró-drogas freqüentemente são úteis porque, em algumas situações, elas podem ser mais fáceis de se administrar do que a droga de origem. Elas podem, por exemplo, ser biodisponíveis mediante administração oral enquanto que a droga de origem não é. A pró-droga também pode ter solubilidade aperfeiçoada em composições farmacêuticas em relação à droga de origem ou pode demonstrar maior palatabilidade ou ser mais fácil de formular. Um exemplo, sem limitação, de uma pró-droga seria um composto da presente invenção o qual é administrado como um éster (a "pró-droga") para facilitar a transmissão através de uma membrana de célula onde a solubilidade da água é prejudicial para a mobilidade, porém o qual é então metabolicamente hidrolisado para o ácido carboxílico, a entidade ativa, quando dentro da célula onde a solubilidade da água é vantajosa. Um exemplo adicional de uma pró-droga poderia ser um peptídeo curto (poliaminoácido) ligado a um grupo ácido onde o peptídeo é

metabolizado para prover a fração ativa.

5 O termo "composição farmacêutica" se refere a uma mistura de um composto ativo (ou combinação de compostos ativos) com outros componentes químicos, tais como diluentes ou carreadores. A composição farmacêutica facilita a administração do composto ativo a um organismo. Existem múltiplas técnicas na arte de administrar um composto incluindo, porém sem limitação, administração oral, por injeção, mediante aerossol, administração 10 parenteral e tópica, e uma variedade de componentes químicos foram desenvolvidos para mistura com o composto(s) ativo para facilitar tal administração. As composições farmacêuticas também podem ser obtidas mediante reação dos compostos com ácidos inorgânicos ou orgânicos tal como um 15 ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido p-toluenosulfônico, ácido salicílico e semelhante.

20 O termo "carreador" define um composto químico que facilita a incorporação de um composto nas células ou tecidos. Por exemplo, dimetil sulfóxido (DMSO) é um carreador comumente utilizado uma vez que ele facilita a absorção de muitos compostos orgânicos nas células ou tecidos de um organismo.

25 O termo "diluyente" define compostos químicos diluídos em soluções, tal como água, que dissolverão o composto de interesse assim como estabilizam a forma biologicamente ativa do composto. Sais dissolvidos em soluções tamponadas são utilizados como diluentes na 30 técnica. Uma solução tamponada comumente usada é solução salina tamponada de fosfato (PBS) porque ela imita as condições de sal do sangue humano. Uma vez que os sais de tampão podem controlar o pH de uma solução em baixas

concentrações, um diluente tamponado raramente modifica a atividade biológica de um composto.

O termo "tratamento" não significa necessariamente curar uma doença ou distúrbio. Uma redução nos sintomas associados ao distúrbio ou doença também podem ser caracterizada como um tratamento. Além disso, uma redução na velocidade da progressão dos distúrbios ou doença também pode ser caracterizada como um tratamento.

O termo "sensibilização à insulina" denota que o composto torna um hospedeiro ou indivíduo mais sensível à presença de insulina, seja insulina exógena ou endógena.

O termo "fisiologicamente aceitável" caracteriza um carreador ou diluente que não anula a atividade biológica e as propriedades do composto.

O termo "quantidade eficaz" denota a quantidade de uma substância exigida para se obter a utilidade específica. Desse modo, uma quantidade eficaz pode variar dependendo de um uso específico.

O termo "inibir" caracteriza uma diminuição no risco, tempo de início, efeitos colaterais, sintomas, e/ou progressão de uma condição durante um tratamento especificado em comparação com o risco, tempo de início, efeitos colaterais, sintomas, e/ou progressão da condição predita sem o tratamento especificado. Comparações também podem ser realizadas entre duas opções de tratamento. Por exemplo, um antagonista opióide poderia ser considerado como inibindo uma condição se o risco, tempo de início, efeitos colaterais, sintomas e/ou progressão da condição fossem diminuídos quando a um paciente fossem administrados ambos, um antagonista opióide e insulina em comparação com a administração de insulina. Em algumas modalidades, uma condição é inibida se a condição for completamente invertida ou impedida de ocorrer. A gravidade de um sintoma

pode ser medida como um desvio no hospedeiro de alguma quantidade quantificável a partir da norma (por exemplo, açúcar no sangue ou níveis de insulina), ou, por exemplo, quando uma quantidade de um medicamento que é dado ao hospedeiro (por exemplo, o hospedeiro requer 30% menos de insulina externamente administrada para o efeito desejado quando também é administrado ao hospedeiro um anticonvulsivo).

Ao longo da presente revelação, quando um composto específico é mencionado pelo nome, por exemplo, zonisamida, bupropiona, naltrexona, fluoxetina, setiptilina, mirtazapina, ou valproato, entende-se que o escopo da presente revelação abrange os metabólitos ativos, sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres, amidas e/ou pró-drogas do composto citado. Além disso, se o composto citado compreende um centro quiral, o escopo da presente revelação também inclui composições compreendendo a mistura racêmica dos dois enantiômeros, assim como composições compreendendo cada enantiômero individualmente substancialmente livre do outro enantiômero. Desse modo, por exemplo, é considerada aqui uma composição compreendendo o enantiômero S substancialmente livre do enantiômero R, ou uma composição compreendendo o enantiômero R substancialmente livre do enantiômero S. Por "substancialmente livre" se quer dizer que a composição compreende menos do que 10%, ou menos do que 8%, ou menos do que 5%, ou menos do que 3%, ou menos do que 1% do enantiômero secundário. Se o composto citado compreende mais do que um centro quiral, o escopo da presente revelação inclui também composições compreendendo uma mistura dos vários diastereômeros, assim como composições compreendendo cada diastereômero substancialmente livre dos outros diastereômeros. Desse modo, por exemplo, mirtazapina

comercialmente disponível é uma mistura racêmica compreendendo dois enantiômeros separados. A menção de "mirtazapina" ao longo dessa revelação inclui composições que compreendem a mistura racêmica de mirtazapina, as composições que compreendem o (+) enantiômero substancialmente livre do (-) enantiômero, e a composição que compreende o (-) enantiômetro substancialmente livre do (+) enantiômero.

Além disso, os metabólitos ativos dos vários compostos descritos aqui também estão dentro do escopo da presente invenção. Por exemplo, o metabólito 6- $\beta$ -hidroxinaltrexona de naltrexona é ativo, como é o metabólito de norfluoxetina de fluoxetina. Fluoxetina é convertida em ambos, norfluoxetina-S (80% do total) e norfluoxetina-R (20% do total). Ambos os metabólitos são ativos e são considerados para uso nas composições e métodos aqui descritos.

#### Compostos

Conforme discutido acima, em um aspecto, é provida uma composição de BGM para o tratamento ou inibição de condições de glicose sanguínea. Em geral, essas composições BGM compreendem um ou mais compostos ativos selecionados do grupo consistindo em um antagonista opióide (por exemplo, naltrexona), um agonista MC3-R/MC3-R ou um aperfeiçoador de atividade de  $\alpha$ -MSH (por exemplo, agente psicoterapêutico), e um anticonvulsivo (por exemplo, zonisamida). Anticonvulsivos de não-sulfamato são incluídos preferivelmente em composições BGM que não contêm quantidades BGM de um antagonista opióide ou agonista MC3-R/MC3-R ou aperfeiçoador de atividade de  $\alpha$ -MSH. Similarmente, quando um anticonvulsivo não é administrado em combinação com quantidades BGM de um antagonista opióide

ou agonista MC3-R/MC3-R ou aperfeiçoador de atividade  $\alpha$ -MSH, o anticonvulsivo é preferivelmente um anticonvulsivo não-sulfamato. Essas composições BGM podem ser usadas em quantidades eficazes para a inibição de resistência à insulina. Adicionalmente, elas também podem ser usadas para inibir ou tratar diabetes do Tipo 1 ou do Tipo 2, ou qualquer distúrbio de desregulação de glicose, incluindo aquelas mencionadas acima. Em algumas modalidades, a composição BGM compreende ainda insulina, a qual pode ser usada para tratar uma condição de glicose sanguínea, tal como o diabetes do Tipo 1, enquanto reduzindo o risco de que a resistência à insulina ocorrerá. Adicionalmente, essa condição da composição BGM e insulina pode ser usada para tratar uma condição de glicose sanguínea, tal como diabetes Tipo 2, por permitir que insulina exógena adicional seja administrada ao paciente enquanto o aspecto de resistência à insulina dos distúrbios é tratado por um ou mais dos compostos acima. A composição BGM pode compreender qualquer um dos compostos ou qualquer combinação dos compostos e a insulina em uma quantidade eficaz. Em algumas modalidades, a quantidade de cada composto e insulina usada é pelo menos uma quantidade eficaz e é preferivelmente menos do que uma quantidade que resulta em efeitos colaterais insignificantes, indesejados. Em algumas modalidades, a quantidade é aproximadamente uma quantidade mínima que é pelo menos uma quantidade eficaz.

Em algumas modalidades o agente psicoterapêutico, ou aperfeiçoador de atividade  $\alpha$ -MSH, é um antidepressivo, um antienxaqueca, um anti-bipolar, uma droga antimania, um estabilizador de humor, ou um antiepilético. Exemplos de antidepressivos incluem bupropiona, paroxetina, fluoxetina e mirtazapina. Exemplos de drogas antienxaqueca incluem sumatriptana, zolmitriptana, elatriptana e outras

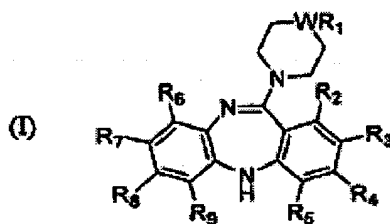
triptanas. Exemplos de drogas anti-bipolares incluem lítio, valproato, carbamezepina, oxcarbamezepina, lamotrogina, tiagabina, olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, e benzodiazepinas. Em algumas modalidades, o psicoterapêutico compreende um sal de lítio. Em outras modalidades, o psicoterapêutico é valproato, o qual inclui ambos, o sal de valproato e a forma ácida livre do ácido valpróico. Também são incluídos os sais farmacologicamente aceitáveis ou pró-drogas dessas drogas, formulações de liberação controlada (por exemplo, liberação sustentada ou estendida) das drogas acima, assim como combinações das drogas acima. Em algumas modalidades, o sal de lítio pode ser carbonato de lítio ou citrato de lítio. Em algumas modalidades, a droga de lítio é uma formulação de liberação estendida. Em outras modalidades, mais do que um agente psicoterapêutico é incluído na composição BGM e/ou método.

Em algumas modalidades, a presente invenção se refere às composições BGM compreendendo insulina, zonisamida, e um sal de lítio, conforme descrito aqui e em formulações aqui descritas. Em outras modalidades, a presente invenção se refere às composições compreendendo: insulina, zonisamida, e ácido valpróico, e/ou um sal farmacologicamente aceitável, tal como diferentes sais de valproato, éster, amida, ou pró-drogas dos mesmos.

Zonisamida é um anticonvulsivo comercializado indicado como terapia adjuntiva para adultos, doenças repentinas parciais. Sem se ater a qualquer teoria específica, acredita-se que o mecanismo da atividade antiepiléptica parece ser: 1) bloqueio do canal de sódio; e, 2) redução das correntes de cálcio do tipo T no sentido para dentro. Além disso, a zonisamida se liga ao complexo receptor de GABA/benzodiazepina sem produzir mudança no

fluxo de cloreto. Além disso, a zonisamida facilita a neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica e possui um efeito inibidor fraco sobre a anidrase carbônica.

Em certas modalidades, o antidepressivo é mirtazapina ou um composto análogo da Fórmula I



onde

W é nitrogênio, CH, oxigênio, ou enxofre;

R<sub>1</sub> é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquil C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído, cicloalquil C<sub>3-8</sub> opcionalmente substituído, alquenil C<sub>2-6</sub> opcionalmente substituído, alquinil C<sub>2-6</sub> opcionalmente substituído, alcóxialquil C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído, e aril e aril alquil opcionalmente substituído;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são todos independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído, alquiloxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído, alquenil C<sub>2-6</sub> opcionalmente substituído, alquinil C<sub>2-6</sub> opcionalmente substituído, alcóxialquil C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído, alquiltio C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído, perhaloalquil, CN, COR<sub>10</sub>, CONHR<sub>10</sub>, heteroalquil, e NO<sub>2</sub>;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> e R<sub>9</sub> são todos independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquil C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído, alquiloxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído, alquenil C<sub>2-6</sub> opcionalmente substituído, alquinil C<sub>2-6</sub> opcionalmente substituído, alcóxialquil C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído, alquiltio C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído, perhaloalquil, CN, COR<sub>10</sub>,

CONHR<sub>10</sub>, heteroalquil, e NO<sub>2</sub>; e R<sub>10</sub> é alquil C<sub>1-6</sub>.

A administração de ambos, um antagonista opióide, e de um agente psicoterapêutico, pode ter um efeito sinérgico sobre a modulação de glicose sanguínea e/ou inibição de resistência à insulina em comparação com o efeito dos compostos isoladamente. A administração de ambos, um antagonista opióide e de um anticonvulsivo pode ter um efeito sinérgico sobre a modulação da glicose sanguínea e/ou inibição da resistência à insulina em comparação com o efeito dos compostos isoladamente. A administração de ambos, um anticonvulsivo e um agente psicoterapêutico pode ter um efeito sinérgico sobre a modulação da glicose sanguínea e/ou inibição da resistência à insulina em comparação com o efeito dos compostos isoladamente. Além disso, a administração de um medicamento antidiabético e um antagonista opióide, um agente psicoterapêutico, um anticonvulsivo ou uma combinação dos mesmos também pode ter um efeito sinérgico na modulação da glicose sanguínea e/ou inibição da resistência à insulina. Exemplos de antagonistas opióides incluem alvimopan, norbinaltorfimina, nalmeveno, naloxona, naltrexona, metilnaltrexona, e nalorfina, e sais ou pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Como será considerado por aqueles versados na técnica, existem várias formas nas quais os compostos acima podem ser administrados e a temporização envolvida na administração. Alguns dos mesmos são discutidos abaixo; outros serão considerados a partir da presente descrição por aqueles versados na técnica.

Em outra modalidade, o antidepressivo a ser administrado seja por ele próprio ou combinado com outros compostos e/ou insulina é um antidepressivo tricíclico. Exemplos de antidepressivos tricíclicos incluem, mas não

são limitados a, imipramina, desipramina, trimipramina, nortriptilina, clomipramina, doxepina, amitriptilina, protriptilina, dothiapien, e maprotilina. Maprotilina, um antidepressivo muito eficaz, não é usado amplamente porque ele apresenta o risco de doenças súbitas. A combinação de maprotilina e zonisamida ou outros anticonvulsivos têm a vantagem adicional de reduzir o risco de doenças súbitas, além de reduzir o risco de ganho de peso devido ao uso do antidepressivo. Exemplos não-limitadores de antidepressivos úteis incluem fluoxetina, bupropiona, mirtazapina, olanzapina e/ou paroxetina.

Em modalidades adicionais, o antidepressivo a ser administrado seja isoladamente ou com, ou combinado com outros compostos e/ou insulina é um inibidor de monoamina oxidase (inibidor MAO). Exemplos de inibidores MAO incluem, mas não são limitados a, fenelzina (Nardil®), tranilcipromina (Parnate®), isocarboxazida (Marplan®) e moclobemida (Aurorix®).

Em certas modalidades, a anti-histamina a ser administrada seja isoladamente ou com outros compostos ou combinada com os outros compostos e/ou insulina é uma de setiptilina, teciptilina, ORG 8282 (Organon, Holanda), ou MO 8282 (Mochida, Japão).

Em algumas modalidades, o antagonista receptor de 5HT<sub>2c</sub> a ser administrado seja isoladamente ou com outros compostos ou combinados com outros compostos e/ou insulina é selecionado a partir de clozapina, N-desmetilclozapina, e clozapina-N-óxido.

Em algumas modalidades, o primeiro ou o segundo composto é um anticonvulsivo, o qual deve ser administrado seja isoladamente ou com outros compostos ou combinado com outros compostos e/ou insulina. Exemplos de anticonvulsivos incluem barbituratos, benzodiazepinas, análogos GABA,

hidantoínas, anticonvulsivos diversos, feniltriazinas, e succinimidas. Um exemplo de um barbiturato inclui pentobarbital. Exemplos de benzodiazepinas incluem clonazepam, clorazepato, benzodiazepina, e diazepam. Exemplos de análogos de GABA incluem tiagabina, pregabalina, e gabapentina. Exemplos de hidantoínas incluem fosfenitoína, fenitoína, e 5,5-Difenilhidantoína. Exemplos de anticonvulsivos diversos incluem carbamazepina, valproato, ácido valpróico, divalproex, felbamato, levetiracetam, carbamazepina, topiramato, oxcarbazepina, e zonisamida. Um exemplo de uma feniltriazina é lamotrigina. Exemplos de succinimidas incluem metsuximida e etosuximida. Também são incluídas formulações de liberação estendida das drogas acima, sais ou pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, assim como combinações das drogas mencionadas acima.

Em uma modalidade, a presente invenção se refere a uma composição BGM para o tratamento de resistência à insulina compreendendo zonisamida e mirtazapina. Em outra modalidade, a presente invenção se refere a uma composição BGM para o tratamento de resistência à insulina compreendendo zonisamida e paroxetina. Em ainda outra modalidade, a presente invenção se refere a uma composição BGM para o tratamento de resistência à insulina compreendendo zonisamida e venlafaxina. Em algumas modalidades, as modalidades acima são combinadas adicionalmente com insulina, permitindo o tratamento ou inibição de uma condição de glicose sanguínea a partir da administração da insulina.

Em algumas modalidades, a presente invenção se refere a uma composição BGM para inibir uma condição de glicose sanguínea, compreendendo bupropiona e mirtazapina. Em modalidades adicionais, a presente invenção se refere a

uma composição BGM para inibir uma condição de glicose sanguínea, compreendendo zonisamida e setiptilina. Em outras modalidades, a presente invenção se refere a uma composição BGM para inibir uma condição de glicose sanguínea compreendendo, bupropiona e setiptilina. Em outras modalidades, a presente invenção se refere a uma composição BGM para inibir uma condição de glicose sanguínea, compreendendo bupropiona e naltrexona. Em ainda outras modalidades, a presente invenção se refere a uma composição BGM para inibir uma condição de glicose sanguínea, compreendendo fluoxetina e naltrexona. Em outras modalidades, a presente invenção se refere a uma composição BGM para inibir uma condição de glicose sanguínea, compreendendo zonisamida, bupropiona, e mirtazapina. Em ainda outras modalidades, a presente invenção se refere a uma composição BGM para inibir uma condição de glicose sanguínea, compreendendo zonisamida, bupropiona, e setiptilina. Em algumas modalidades, em cada uma das modalidades acima, a insulina também é incluída.

Como será considerado por aqueles versados na técnica, quando a insulina é incluída com os compostos acima, a quantidade de insulina usada pode ser uma quantidade que é eficaz para o tratamento do diabetes em um indivíduo na presença dos compostos acima. Desse modo, níveis de insulina basal são considerados assim como níveis de massa (por exemplo, para refeições). A administração de insulina com os compostos mencionados acima permite que níveis inferiores de insulina sejam mais eficazes na obtenção de um objetivo desejado (por exemplo, um nível de açúcar no sangue ou insulina específico). Desse modo, o uso de níveis inferiores de insulina ajudará a inibir o início de uma condição de glicose sanguínea. Em algumas modalidades, a quantidade de insulina administrada, quando

administradas com um ou mais dos compostos aqui descritos é inferior do que de outro modo seria administrado para se obter o mesmo nível de açúcar no sangue no indivíduo. Por exemplo, a quantidade de insulina pode ser reduzida em 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 45-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-99% ou mais quando os compostos acima são usados.

A insulina pode ser parte da composição(ões) através da qual os compostos são administrados. Desse modo, em algumas modalidades, a insulina está contida na preparação farmacêutica com os compostos acima. Em outras modalidades, a insulina é separada dos compostos acima. Em outras modalidades, um indivíduo não mais precisa tomar insulina exógena, uma vez que o paciente está sofrendo apenas de resistência à insulina, o que foi reduzido ou revertido pelos compostos acima, permitindo que doses normais de insulina endógena sejam suficientes para o indivíduo.

#### Método de Tratamento

Em outro aspecto, a presente invenção se refere a um método de inibir uma condição de glicose sanguínea compreendendo identificar um indivíduo precisando do mesmo e tratar aquele indivíduo com uma quantidade de uma composição BGM conforme descrito aqui que é eficaz para modular um nível de glicose sanguínea. Em uma modalidade, a composição BGM compreende um agente psicoterapêutico (por exemplo, um aperfeiçoador de atividade  $\alpha$ -MSH) e um anticonvulsivo. O agente psicoterapêutico e o anticonvulsivo são conforme descrito acima. Em algumas modalidades, as composições BGM mencionadas acima e os seguintes métodos são usados para inibir o diabetes do Tipo 2. Em outras modalidades, elas são usadas para inibir o diabetes do Tipo 1. Em algumas modalidades, elas são administradas com insulina, permitindo que menos insulina

seja administrada a um indivíduo. Em algumas modalidades, o método envolve identificar um indivíduo precisando de tratamento ou de medidas de prevenção e então administrar os compostos acima ou composições BGM ao indivíduo. Opcionalmente, a insulina exógena também pode ser administrada ao indivíduo. Preferivelmente, a quantidade dos compostos ou insulina é suficientemente baixa para minimizar os efeitos colaterais, porém suficientemente alta para ser eficaz para inibir uma condição de glicose sanguínea. Em uma modalidade, a condição de glicose sanguínea é causada pela administração de um agente psicoterapêutico e/ou anticonvulsivo.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere a inibir uma condição de glicose sanguínea compreendendo identificar um indivíduo precisando da mesma e tratar esse indivíduo com uma composição BGM conforme aqui descrito. Em uma modalidade, a composição BGM compreende um primeiro composto que antagoniza a atividade de receptor opióide e um segundo composto que melhora a atividade de  $\alpha$ -MSH. Em algumas modalidades, a atividade de receptor opióide é antagonizada pela administração de um antagonista de receptor opióide. O antagonista de receptor opióide pode ser um antagonista de receptor de  $\mu$ -opióide (MOP-R). Em algumas modalidades, o antagonista de receptor opióide é selecionado a partir de alvimopan, norbinaltorfimina, nalmeveno, naloxona, naltrexona, metilnaltrexona, e nalorфина, e sais ou pró-drogas farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Em algumas das modalidades apresentadas acima, a atividade de  $\alpha$ -MSH é melhorada mediante administração de um composto psicoterapêutico, por exemplo, como o segundo composto nas combinações aqui descritas, onde o composto

psicoterapêutico ativa a liberação de  $\alpha$ -MSH ou aumenta a atividade de neurônios que expressam  $\alpha$ -MSH. Em algumas modalidades, o composto psicoterapêutico é um inibidor de reabsorção de serotina seletivo (SSRI) ou um agonista de receptor 5-HT específico (por exemplo, agonista 2C, agonista 1B, agonista 5HT1b ou agonista 5HT2c). Embora esses receptores específicos sejam encontrados mais comumente em roedores, é entendido por aqueles versados na técnica que outros mamíferos têm receptores de serotonina em vários neurônios que são análogos em função e forma a esses receptores. Agonistas (ou antagonistas) desses não-roedores, preferivelmente seres humanos, receptores de serotonina estão dentro do escopo da presente invenção. Exemplos de SSRIs que podem ser usados na presente invenção incluem fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sibutramina, duloxetina, e venlafaxina, e sais ou pró-drogas farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Em outras modalidades, o segundo composto é um inibidor de ácido  $\gamma$ -amino butírico (GABA), um antagonista de receptor GABA ou um antagonista de canal GABA. Por "inibidor GABA" se quer dizer um composto que reduz a produção de GABA nas células, reduz a liberação de GABA a partir das células, ou reduz a atividade de GABA em seus receptores, seja mediante prevenção da ligação de GABA aos receptores GABA ou mediante minimização do efeito de tal ligação. O inibidor GABA pode ser um agonista de receptor 5-HT1b. O inibidor de GABA pode suprimir a expressão do gene de peptídeo agouti-relacionado (*AgRP*), ou ele pode suprimir a produção ou liberação de *AgRP*. O inibidor de GABA pode suprimir a supressão ou liberação de neuropeptídeo Y (NPY). Em certas modalidades, o inibidor de

GABA suprime a atividade de neurônios que expressam AgRP. Por exemplo, o inibidor de GABA pode ser topiramato, hidrocloreto de 1-(2-(((difenilmetileno)amino)oxi)etil) ácido 1, 2, 5, 6-tetrahidro-3-piridinocarboxílico (NNC-711), ou vigabatrina. Contudo, entende-se que um agonista 5-HT1b pode inibir o neurônio e NPY/AgRP/GABA (e, portanto ativar os neurônios de POMC) sem atuar como um inibidor da via GABA.

Em algumas outras modalidades, o inibidor de GABA aumenta a expressão dos neurônios de proopiomelanocortina (POMC), levando a maior agonismo em MC3-R e/ou MC4-R. Em algumas dessas modalidades, o inibidor de GABA aumenta a produção ou liberação de proteína POMC. Em algumas outras dessas modalidades, o inibidor de GABA aumenta a atividade nos neurônios de expressão de POMC. Em algumas modalidades, o inibidor de GABA é topiramato.

Em outras modalidades, o segundo composto é um inibidor de reabsorção de dopamina. Fentermina é um exemplo de um inibidor de reabsorção de dopamina. Em algumas modalidades, o segundo composto é um inibidor de reabsorção de norepinefrina. Exemplos de inibidores de reabsorção de norepinefrina incluem bupropiona, tionisoxetina e reboxetina. Outras modalidades incluem aquelas nas quais o segundo composto é um agonista de dopamina. Agonistas de dopamina incluem cabergolina, amantadina, lisurida, pergolida, ropinirol, pramipexol e bromocriptina. Em modalidades adicionais, o segundo composto é um liberador de norepinefrina, por exemplo, dietilpropiona, ou um inibidor de reabsorção de dopamina/norepinefrina misto, por exemplo, atomoxetina.

Em algumas modalidades, o segundo composto é um agonista 5-HT1b, tal como sumatriptana, almotriptana, naratriptana, frovatriptana, rizatriptana, zomitriptana

e/ou elitriptano.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere à inibição de uma condição de glicose sanguínea compreendendo identificar um indivíduo precisando do mesmo e tratar  
5 aquele indivíduo com uma quantidade eficaz de uma composição BGM compreendendo um primeiro composto e um segundo composto, onde o primeiro composto é um antagonista opióide e o segundo composto causa agonismo aumentado de um receptor de melanocortina 3 (MC3-R) ou um receptor de  
10 melanocortina 4 (MC4-R) em comparação com as condições fisiológicas normais.

Em certas modalidades, o antagonista opióide antagoniza um MOP-R em um mamífero. O mamífero pode ser selecionado do grupo consistindo em camundongos; ratos;  
15 coelhos; porquinhos-da-índia; cães; gatos; ovelhas; cabras; vacas; primatas, tais como: macacos, chimpanzés e bugios; e seres humanos.

Em algumas modalidades, o antagonista opióide é selecionado a partir de alvimopan, norbinaltorfimina,  
20 nalmeveno, naloxona, naltrexona, metilnaltrexona, e nalorfina, e sais ou pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em outras modalidades, o antagonista opióide é um agonista opióide parcial. Compostos dessa classe têm alguma atividade agonista em receptores opióide.  
25 Exemplos de agonistas opióides parciais incluem pentazocina, buprenorfina, nalorfina, propiram e lofexidina. Em algumas modalidades, um indivíduo ou paciente para receber o tratamento é identificado mediante identificação de um paciente com diabetes, essa pode ser  
30 diabetes do Tipo 1 e/ou do Tipo 2. Em algumas modalidades, o paciente ou indivíduo é identificado por intermédio da identificação de um paciente com resistência à insulina. Em algumas modalidades, o paciente ou indivíduo é identificado

mediante identificação de um paciente com resistência à insulina. Em outras modalidades, o paciente ou indivíduo é identificado mediante identificação de um paciente com hiperinsulinemia. Em outras modalidades, o paciente ou indivíduo é identificado mediante identificação de um paciente com metabolismo de glicose enfraquecido (tolerância à glicose prejudicada ou glicose em jejum prejudicada).. Em outras modalidades, o paciente ou indivíduo é identificado mediante identificação de um paciente com hiperglicemia. Isso pode ser feito mediante medição da quantidade absoluta ou relativa de insulina fornecida ao paciente e a mudança resultante no açúcar no sangue a partir da mesma, ou simplesmente mediante determinação da quantidade de insulina fornecida ao paciente e se essa quantidade é maior do que a quantidade endógena esperada. Alternativamente, isso pode ser feito mediante observação de um aumento na quantidade de insulina exigida para um paciente alcançar um objetivo ou resultado específico. Em algumas modalidades, qualquer paciente ou indivíduo tomando insulina pode se beneficiar das composições ou métodos mencionados acima. Em outras modalidades, qualquer um dos compostos acima (por exemplo, antagonista opióide, psicoterapêutico, anticonvulsivo, ou combinações dos mesmos) pode ser usado individualmente para uma ou mais das condições acima, simplesmente mediante administração do composto(s) ao indivíduo e deixando que os níveis de insulina endógena do indivíduo controlem os níveis de açúcar no sangue do indivíduo.

Em modalidades adicionais desta invenção, um paciente está recebendo a composição compreendendo um agente psicoterapêutico (por exemplo, um antipsicótico), um antagonista opióide, um anticonvulsivo, ou alguma combinação dos mesmos com um propósito não-relacionado à

glicose e precisa de tratamento para uma condição de glicose sanguínea. Nessas modalidades a quantidade da composição sendo administrada pode ser modulada para inibir a condição de glicose sanguínea. Em algumas dessas modalidades, a condição de glicose sanguínea é aquela na qual se deseja aumentar os níveis de glicose sanguínea. Em algumas dessas modalidades, a quantidade da composição sendo administrada pode ser reduzida.

Em algumas modalidades, inibir uma condição de glicose sanguínea compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição BGM compreendendo um agente psicoterapêutico (um aperfeiçoador de atividade  $\alpha$ -MSH) e um anticonvulsivo. Em algumas modalidades o agente psicoterapêutico e o anticonvulsivo são administrados mais ou menos simultaneamente. Em outras modalidades o agente psicoterapêutico é administrado antes do anticonvulsivo. Em ainda outras modalidades, o agente psicoterapêutico é administrado subsequente ao anticonvulsivo. Esses compostos podem ser administrados substancialmente simultaneamente com insulina, desse modo tornando a insulina mais eficaz na diminuição dos níveis de açúcar no sangue. Alternativamente, a insulina pode ser administrada com um composto e o outro composto adicionado posteriormente. Alternativamente, a insulina pode ser administrada antes dos compostos. Como será considerada por aqueles versados na técnica, a velocidade na qual os compostos acima atuam e a duração para eles atuam podem determinar quando, como, e quanta insulina deve ser adicionada. Evidentemente, essas ordens e métodos podem se aplicar a quaisquer dos compostos, incluindo o antagonista opióide.

Em certas modalidades, os compostos da composição BGM são administrados individualmente ou separadamente; em outras modalidades eles são administrados em conjunto. Em

outras modalidades, os compostos são ligados covalentemente entre si de tal modo que eles formam uma única entidade química. A entidade química única é então digerida e é metabolizada em duas entidades químicas fisiologicamente ativas separadas; uma das quais é um componente (por exemplo, um psicoterapêutico) e a outra é o outro componente (por exemplo, anticonvulsivo). O composto ligado pode ser misturado com insulina para administração. Em algumas modalidades, a insulina também é ligada a um ou a ambos os compostos. A ligação química é selecionada de tal modo que após a entrada no corpo, a ligação é interrompida, tal como mediante ação enzimática, hidrólise ácida, hidrólise básica, ou semelhante, e os dois compostos separados são então formados.

Aspectos da presente invenção proporcionam, pelo menos em parte, métodos para inibir o risco, efeitos colaterais, ou sintomas de uma condição de glicose sanguínea, tal como resistência à insulina ou diabetes Tipo 2. Esses métodos podem envolver o uso de composições BGM compreendendo anticonvulsivos e/ou qualquer dos compostos revelados aqui. Em algumas modalidades, a resistência à insulina é completamente revertida ou impedida de ocorrer. Em outras modalidades, os sintomas são apenas diminuídos ou retardados em relação aos sintomas previstos sem administração da composição. Em algumas modalidades, a adição de um dos compostos acima à insulina (por exemplo, um anticonvulsivo, um psicoterapêutico, e/ou um antagonista opióide) pode ser usada para reduzir um sintoma(s) em 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-99, ou 100%. Os sintomas ou a gravidade de um sintoma podem ser medidos como um desvio no hospedeiro de alguma quantidade quantificável a partir do normal (por exemplo, níveis de insulina ou de açúcar no sangue), ou, presente

invenção, como uma quantidade de um medicamento que é administrado ao hospedeiro (por exemplo, o hospedeiro requer 30% menos insulina externamente administrada para o efeito desejado quando ao hospedeiro também é administrado um anticonvulsivo).

Em certas modalidades, o anticonvulsivo é eficaz na redução de convulsões associadas a uma convulsão de glicose sanguínea em um mamífero. O mamífero pode ser selecionado do grupo consistindo em camundongos; ratos; coelhos; porquinhos-da-índia; cães; gatos; ovelhas; cabras; vacas; primatas, tais como macacos, chimpanzés, e bugios; e seres humanos. Como será considerado por aqueles versados na técnica, o anticonvulsivo na realidade não precisa prevenir uma convulsão em um indivíduo que não está correndo o risco ou a probabilidade de uma convulsão. Quando a frase "reduzindo convulsões" é usada, ela denota o fato de que, se o tratamento específico for administrado a um paciente corrente um risco de convulsão, que, o risco de uma convulsão para o paciente seria diminuído. Contudo, um risco de convulsão na realidade não precisa correr em um paciente que não está correndo o risco de sofrer uma convulsão. Mais propriamente, o que é denotado é que mecanismo ou vias bioquímicas similares estão sendo ativadas ou suprimidas em ambos os pacientes.

Em certas modalidades, o primeiro composto da composição BGM é zonisamida e o segundo composto é mirtazapina. Em outras modalidades, o primeiro composto é bupropiona e o segundo composto é mirtazapina. Em modalidades adicionais, o primeiro composto é zonisamida e o segundo composto é setiptilina. Em outras modalidades, o primeiro composto é bupropiona e o segundo composto é setiptilina. Em modalidades adicionais, o primeiro composto é uma combinação de zonisamida e bupropiona e o segundo

composto é mirtazapina. Em ainda outras modalidades, o primeiro composto é uma combinação de zonisamida e bupropiona e o segundo composto é setiptilina. Como será considerado por aqueles versados na técnica, qualquer um dos compostos mencionados acima pode ser misturado com insulina ou administrado com insulina.

Em algumas modalidades, o primeiro composto é zonisamida e o segundo composto é um sal de lítio, conforme aqui descrito e em formulações descritas aqui. Em outras modalidades, o primeiro composto é zonisamida e o segundo composto é ácido valpróico, ou um sal farmacologicamente aceitável, tais como diferentes sais de valproato, éster, amida, ou pró-droga dos mesmos. Como será considerado por aqueles versados na técnica, qualquer um dos compostos acima pode ser misturado com insulina ou administrado com insulina.

Em algumas modalidades, o primeiro composto da composição BGM é topiramato e o segundo composto é um sal de lítio, conforme aqui descrito e em formulações aqui descritas. Em outras modalidades, o primeiro composto é topiramato e o segundo composto é ácido valpróico, ou um sal farmacologicamente aceitável, tal como diferentes sais de valproato, éster, amida, ou pró-droga dos mesmos. Como será considerado por aqueles versados na técnica, qualquer um dos compostos acima pode ser misturado com insulina ou administrado com insulina.

Em uma modalidade, os métodos compreendem administrar a um mamífero recebendo insulina uma quantidade de zonisamida, pelo menos suficiente para inibir o risco de um indivíduo experimentar uma condição de glicose sanguínea. Em uma modalidade alternativa, os métodos compreendem administrar ao mamífero recebendo um antidepressivo; uma combinação de zonisamida ou topiramato,

ou outro anticonvulsivo (incluindo agentes que bloqueiam receptores de glutamato de subtipo de cainato/AMPA (ácido D,L- $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol propiônico); e bupropiona, ou outro composto que melhore a atividade norepinefrina e/ou dopamina por intermédio da inibição de absorção ou outro mecanismo, em uma quantidade suficiente para reduzir o risco de que um indivíduo experimente uma condição de glicose sanguínea.

Em certas modalidades, os agentes de sensibilização de insulina para uso nos métodos da presente invenção incluem zonisamida ou topiramato (e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos). Em outras modalidades, outros derivados de metano-sulfonamida, tal como aqueles descritos na Patente dos Estados Unidos 4.172.896, ou outros sulfamatos (incluindo monossacarídeos substituídos com sulfamato), tal como aqueles descritos na Patente dos Estados Unidos 4.513.006, são usados. Ambas as referências são aqui incorporadas integralmente mediante referência. Em outras modalidades, particularmente aquelas envolvendo o uso de um anticonvulsivo sem um agente psicoterapêutico ou um agonista opióide, o anticonvulsivo é um anticonvulsivo não-sulfamato. Zonisamida é um evento de um anticonvulsivo não-sulfamato.

Em modalidades adicionais, o agente de sensibilização de insulina é bupropiona; enquanto que em outras modalidades, um ou mais compostos revelados nas Patentes dos Estados Unidos 3.819.706 e 3.885.046, ambas as quais são aqui incorporadas integralmente como referência, são usados. Em modalidades adicionais, o agente de sensibilização de insulina é um composto que melhora a atividade de norepinefrina e/ou dopamina, tal como mediante inibição de reabsorção ou outro mecanismo. Um agente de sensibilização de insulina é aquele que reduz a

probabilidade de que uma condição de glicose sanguínea ocorrerá em um paciente e pode incluir, por exemplo, antagonistas opióide, psicoterapêuticos, e anticonvulsivos.

5 Os compostos que melhoram a atividade de norepinefrina e/ou dopamina incluem agonistas de norepinefrina, tal como fendimetrazina e benzfetamina; inibidores de reabsorção de norepinefrina, tais como atomoxetina, bupropiona, tisonoxetina, e reboxetina; agonistas de dopamina, tal como cabergolina, amantadina,  
10 lisurida, pergolida, ropinirol, pramipexol, e/ou bromocriptina; liberadores de norepinefrina, por exemplo, dietilpropiona; um inibidor de reabsorção de dopamina/norepinefrina misto, por exemplo, bupropiona; uma combinação de um inibidor de reabsorção de dopamina e um  
15 inibidor de reabsorção de norepinefrina, por exemplo, bupropiona e mazindol; ou uma combinação de um inibidor de reabsorção de serotonina seletivo (SSRI) e um inibidor de reabsorção de norepinefrina, tal como sibutramina, venlafaxina, e duloxetina.

20 Pacientes e indivíduos adequados para tratamento incluem aqueles identificados como tal, conforme descrito acima, assim como aqueles recebendo insulina, um derivado de insulina, ou um composto que modula os níveis de açúcar no sangue em um indivíduo ou paciente.

25 De acordo com a invenção, a combinação de, por exemplo, zonisamida ou topiramato com bupropiona (incluindo as formas de liberação controlada tais como preparações de liberação sustentada) proporciona um meio eficaz de inibir uma condição de glicose sanguínea. A combinação pode ser  
30 mais eficaz do que, por exemplo, tratamento com zonisamida ou topiramato isoladamente e com menos efeitos colaterais. Neurofarmacologicamente, todos os três principais transmissores nervosos, por exemplo, serotonina,

norepinefrina e dopamina, são alvos dirigidos com combinação de, por exemplo, bupropiona com ou zonisamida ou topiramato. Os efeitos colaterais de, por exemplo, zonisamida ou topiramato (tal como sonolência, lentidão psicomotora, debilidade cognitiva, fadiga e depressão) podem ser compensados por insônia, ativação, agitação psicomotora e efeitos antidepressivos, por exemplo, bupropiona. Por outro lado, zonisamida ou topiramato, por exemplo, podem reduzir o risco de doença repentina associada, por exemplo, com bupropiona. Doses menores de ambos os tipos de medicamento podem ser usadas no tratamento combinado, desse modo reduzindo ainda mais o peso do efeito colateral global. Evidentemente, a insulina pode ser adicionada a qualquer uma das combinações mencionadas acima para prover um meio conveniente e seguro para administrar os compostos desejados a um indivíduo com a insulina que o indivíduo deve receber.

Com relação á farmacocinética da zonisamida, sua excreção renal e potencial mínimo para inibição ou indução de enzimas microsossomais hepáticas, são qualidades favoráveis no conceito de uso combinado com antidepressivos, particularmente antidepressivos de gerações mais recentes. A seção a seguir descreve diversas composições farmacêuticas as quais podem ser modalidades adicionais das composições descritas acima e usadas também nos métodos descritos acima.

#### Composições Farmacêuticas

Em outro aspecto, a invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo uma combinação de um agente psicoterapêutico, um anticonvulsivo, e/ou insulina, conforme descrito acima, ou compreendendo uma molécula ligada, conforme aqui descrito, e um carreador fisiologicamente aceitável, diluente, ou excipiente, ou uma

combinação dos mesmos.

Detalhes de algumas modalidades das vias apropriadas de administração e composições adequadas para as mesmas podem ser encontradas, por exemplo, nas Patentes dos Estados Unidos 6.110.973; 5.763.493; 5.731.000; 5.541.231; 5.427.798; 5.358.970 e 4.172.896; assim como em pacientes aqui citados, todos os quais são aqui incorporados mediante referência integralmente, incluindo qualquer desenho. Como será considerado por aqueles versados na técnica, qualquer método que seja apropriado para fornecimento de insulina ou para pelo menos um dos compostos, pode ser apropriado para fornecimento da combinação. Por exemplo, os compostos podem ser administrados subcutaneamente, todos em uma injeção.

As composições farmacêuticas aqui descritas podem ser administradas a um paciente humano separadamente ou em composições farmacêuticas onde elas são misturadas com outros ingredientes ativos, como em terapia combinada, ou carreadores ou excipiente(s) adequado. Técnicas para formulação e administração dos compostos do presente pedido podem ser encontradas em "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA 18ª edição, 1990. A discussão a seguir, com relação às composições farmacêuticas e métodos de administração, podem se aplicar não apenas aos compostos, porém também às composições como um todo e qualquer insulina.

Vias adequadas de administração podem, por exemplo, incluir via oral, retal, transmucosal, ou administração intestinal; fornecimento parenteral, incluindo injeções intramusculares, subcutânea, intravenosas, intramedulares, assim como injeções intratecais, intraventriculares diretas, intraperitoneais, intranasais ou intraoculares. Em algumas modalidades, pelo

menos um componente da composição pode ser administrado por uma via de administração enquanto que pelo menos outro componente da composição pode ser administrado por intermédio de outra via de administração. Por exemplo, a insulina pode ser administrada mediante injeções subcutâneas e um antipsicótico pode ser administrado oralmente.

Alternativamente, se pode administrar o composto e/ou insulina em um local mais propriamente do que a forma sistêmica, por exemplo, por intermédio de injeção do composto diretamente na área renal ou cardíaca, freqüentemente em uma formulação de liberação sustentada ou depósito. Adicionalmente, se pode administrar a droga em um sistema de fornecimento de droga visado, por exemplo, em um lipossoma revestido com um anticorpo de tecido específico. Os lipossomas serão visados e admitidos seletivamente pelo órgão.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser fabricadas de uma maneira que é conhecida em si, por exemplo, por intermédio de misturação convencional, dissolução, granulação, fabricação de drágeas, levigação, emulsificação, encapsulação, processos de retenção ou formação de tabletes.

Composições farmacêuticas para uso de acordo com a presente invenção desse modo podem ser formuladas de maneira convencional utilizando um ou mais carreadores fisiologicamente aceitáveis compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. Formulação adequada depende da via de administração escolhida. Qualquer uma das técnicas conhecidas, carreadores, e excipientes podem ser usados conforme adequado e como entendido na técnica; por exemplo,

em Remington's Pharmaceutical Sciences, acima.

Para injeção, os compostos da invenção e/ou insulina podem ser formulados em soluções aquosas, preferivelmente em tampões fisiologicamente compatíveis tal como solução de Hanks, solução de Ringer, ou tampão salino fisiológico. Para administração transmucosal, penetrantes apropriados para a barreira a ser permeada são usados na formulação. Tais penetrantes são geralmente conhecidos na técnica.

Para administração oral, os compostos e/ou insulina podem ser formulados prontamente mediante combinação dos compostos ativos com carreadores farmacêuticamente aceitáveis conhecidos na técnica. Tais carreadores permitem que os compostos e/ou insulina da invenção sejam formulados como tabletes, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas fluidas, suspensões e semelhantes, para ingestão oral por um paciente a ser tratado. Preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas mediante mistura de um ou mais excipientes sólidos com a combinação farmacêutica da invenção, opcionalmente moendo a mistura resultante, e processando a mistura de grânulos, após adicionar meios auxiliares adequados, se desejado, para obter núcleos de drágeas ou tabletes. Os excipientes adequados são, especificamente, enchimentos tais como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol, ou sorbitol; preparações de celulose tal como, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetilcelulose, sódio carboximetilcelulose, e/ou polivinilpirrolidona (PVP). Se desejado, agentes de desintegração podem ser adicionados, tal como polivinil pirrolidona reticulada, ágar, ou ácido algínico ou um sal do mesmo tal como

alginate de sódio. Formas de liberação controlada das composições BGM descritas aqui são especificamente consideradas, incluindo formulações de liberação sustentada. Métodos para formular as formas de liberação controlada são conhecidos daqueles versados na técnica e podem ser aplicadas para fazer as composições BGM de liberação controlada utilizando experimentação de rotina informada pela orientação aqui provida.

Núcleos de drágeas são providos com revestimentos adequados. Com essa finalidade, soluções de açúcar, concentradas podem ser usadas, as quais podem conter opcionalmente goma arábica, silicato de magnésio, polivinil pirrolidona, gel carbopol, polietileno glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de laca, e solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos revestimentos de drágeas ou tabletes para identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses de compostos ativos.

As preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente, incluindo de forma sublingual, as quais incluem cápsulas de encaixe por pressão, feitas de gelatina, assim como cápsulas macias, vedadas feitas de gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de encaixe por pressão podem conter os ingredientes ativos em mistura com material de enchimento tal como lactose, aglutinantes tais como amidos, e/ou lubrificantes tal como estearato de magnésio ou silicato de magnésio e, opcionalmente, estabilizadores. Nas cápsulas macias, os compostos ativos e/ou insulina podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos graxos, parafina líquida, ou polietileno glicóis líquidos. Além disso, estabilizadores podem ser adicionados. Todas as formulações para administração oral devem ser em dosagens

adequadas para tal administração.

Para administração bucal, as composições BGM podem assumir a forma de tabletes ou pastilhas formuladas de maneira convencional.

5                    Para administração mediante inalação, os compostos e/ou insulina para uso de acordo com a presente invenção são fornecidos convenientemente na forma de uma apresentação de spray de aerossol a partir de embalagens pressurizadas ou de um nebulizador, com o uso de um  
10                    propulsor adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado a unidade de dosagem pode ser determinada mediante provisão de uma válvula para entregar uma  
15                    quantidade dosada. Cápsulas e cartuchos, por exemplo, de gelatina, para uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados contendo uma mistura em pó do composto e uma base em pó adequado tal como lactose ou amido.

                    As composições BGM e/ou insulina podem ser  
20                    formuladas para administração parenteral mediante injeção, por exemplo, mediante injeção de massa ou infusão contínua. As formulações para injeção podem ser apresentadas na forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em recipientes de múltiplas doses, com um conservante  
25                    adicionado. As composições BGM podem assumir formas tais como suspensões, soluções ou emulsões em veículos aquosos ou oleosos, e podem conter agentes de formulação tais como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão.

                    Formulações farmacêuticas para administração  
30                    parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos na forma solúvel em água. Adicionalmente, suspensões dos compostos ativos e/ou insulina podem ser preparadas como suspensões de injeção oleosas apropriadas. Solventes

lipofílicos adequados ou veículos incluem óleos graxos tal como óleo de sésamo, ou ésteres de ácido graxo sintético, tal como etil oleato ou triglicerídeos, ou lipossomas. Suspensões de injeção aquosa podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tal como sódio carboximetil celulose, sorbitol, ou dextrana. Opcionalmente, a suspensão também pode conter estabilizadores adequados ou agentes que aumentam a solubilidade dos compostos e/ou insulina para permitir a preparação de soluções altamente concentradas.

Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma em pó para constituição com um veículo adequado, por exemplo, água estéril livre de pirógeno, antes de uso.

Os compostos e/ou insulina também podem ser formulados em composições retais tais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases de supositório convencionais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

Em adição às formulações descritas previamente, os compostos e/ou insulina também podem ser formulados como uma preparação de depósito. Tais formulações de longa ação podem ser administradas mediante implante (por exemplo, subcutaneamente ou intramuscularmente) ou mediante injeção intramuscular. Desse modo, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de permuta de íons, ou como derivados escassamente solúveis, por exemplo, como um sal escassamente solúvel.

Um carreador farmacêutico para os compostos hidrofóbicos e/ou para insulina da invenção é um sistema de co-solvente compreendendo álcool benzílico, um tensoativo não-polar, um polímero orgânico miscível em água, e uma

fase aquosa. Um sistema de co-solvente comum usado é o sistema de co-solvente VPD o qual é uma solução de álcool benzílico a 3% em peso/volume, 8% em peso/volume do tensoativo não-polar Polysorbate 80™, e 65% em peso/volume de polietileno glicol 300, composto para volume em etanol absoluto. Naturalmente, as proporções de um sistema de co-solvente podem ser variadas consideravelmente sem destruir suas características de solubilidade e toxicidade. Além disso, a identidade dos componentes de co-solvente pode ser variada: por exemplo, outros tensoativos não-polares de baixa toxicidade podem ser usados em vez do POLYSORBATE 80™; o tamanho da fração do polietileno glicol pode ser variado; e outros açúcares ou polissacarídeos podem ser substitutos da dextrose.

Alternativamente, outros sistemas de entrega para compostos farmacêuticos hidrofóbicos e/ou insulina podem ser empregados. Lipossomas e emulsões são exemplos conhecidos de veículos de entrega ou carreadores para drogas hidrofóbicas. Certos solventes orgânicos tal como dimetilsulfóxido, também podem ser empregados, embora normalmente à custa de maior toxicidade. Adicionalmente, os compostos podem ser entregues utilizando-se um sistema de liberação sustentada, tais como matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o agente terapêutico. Vários materiais de liberação sustentada foram estabelecidos e são conhecidos por aqueles versados na técnica. Cápsulas de liberação sustentada podem, dependendo de sua natureza química, liberar os compostos por um período de poucas semanas até mais de 100 dias. Dependendo da natureza química e da estabilidade biológica do reagente terapêutico, estratégias adicionais para estabilização de proteína podem ser empregadas.

Muitos dos compostos e/ou insulina usados nas

composições farmacêuticas da invenção podem ser providos como sais com contra-íons farmaceuticamente compatíveis. Sais farmaceuticamente compatíveis podem ser formados com muitos ácidos, incluindo, mas não limitados a ácido clorídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Os sais tendem a ser mais solúveis em solventes aquosos ou outros solventes protônicos do que são as formas de ácido ou base livres correspondentes.

Composições BGM farmacêuticas adequadas para uso na presente invenção incluem composições onde os ingredientes ativos estão contidos em uma quantidade eficaz para atingir o seu propósito pretendido. Mais especificamente, uma quantidade terapeuticamente eficaz significa uma quantidade de um composto ou composição eficaz para prevenir, estabilizar, aliviar ou minorar os sintomas da doença, agravamento da doença, ou prolongar a sobrevivência do indivíduo sendo tratado. A determinação de uma quantidade terapeuticamente eficaz está dentro da capacidade daqueles versados na técnica, especialmente à luz da revelação detalhada aqui provida.

#### Doses e Combinações

A formulação exata, via de administração e dosagem para as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser escolhidas pelo médico individual à luz da condição do paciente. (Vide, por exemplo, Fingl et al. 1975, em "*The Pharmacological Basis of Therapeutics*", Capítulo 1, pág. 1). Tipicamente, a faixa de dosagens da composição administrada ao paciente pode ser de aproximadamente 0,5 a 1000 mg/kg do peso corpóreo do paciente. A dosagem pode ser uma única dosagem ou uma série de duas ou mais dosagens determinadas durante um ou mais dias, conforme necessitado pelo paciente. Observar que para quase todos os compostos específicos e insulina mencionados

na presente revelação, as dosagens humanas para tratamento de pelo menos certa condição foram estabelecidas. Desse modo, na maioria dos casos, a presente invenção utilizará aquelas mesmas dosagens, ou dosagens que estão entre

5 aproximadamente 0,1% e 500%, aproximadamente 1% e aproximadamente 500%, aproximadamente 10% e aproximadamente 500%, aproximadamente 25% e aproximadamente 500%, aproximadamente 50% e aproximadamente 500%, aproximadamente 100% e aproximadamente 500%, aproximadamente 250% e

10 aproximadamente 500%, aproximadamente 0,1% e aproximadamente 250%, aproximadamente 1% e aproximadamente 250%, aproximadamente 10% e aproximadamente 250%, aproximadamente 25% e aproximadamente 250%, aproximadamente 50% e aproximadamente 250%, aproximadamente 100%, e

15 aproximadamente 250%, aproximadamente 0,1% e aproximadamente 100%, aproximadamente 1% e aproximadamente 100%, aproximadamente 10% e aproximadamente 100%, aproximadamente 25% e aproximadamente 100%, aproximadamente 50% e aproximadamente 100%, aproximadamente 0,1% e

20 aproximadamente 50%, aproximadamente 1% e aproximadamente 50%, aproximadamente 10% e aproximadamente 50%, aproximadamente 25% e aproximadamente 50%, aproximadamente 0,1% e aproximadamente 25%, aproximadamente 1% e aproximadamente 25%, aproximadamente 10% e aproximadamente

25 25%, aproximadamente 0,1 % e aproximadamente 10%, aproximadamente 1% a aproximadamente e 10%, ou aproximadamente 0,1% e 1% da dosagem humana estabelecida. Onde nenhuma dosagem humana é estabelecida, como será o caso para os compostos farmacêuticos recentemente

30 descobertos, uma dosagem humana adequada pode ser deduzida a partir dos valores  $ED_{50}$  ou  $ID_{50}$ , ou outros valores apropriados derivados de estudos *in vitro* ou *in vivo*, conforme qualificados por estudos de toxicidade e estudos

de eficácia em animais. Para as doses de insulina, uma quantidade inferior pode ser exigida como uma dose unitária, em algumas modalidades, devido ao efeito dos outros compostos. Contudo, essa dose inferior pode ser prontamente determinada mediante uso dos ensinamentos e métodos aqui revelados e o conhecimento daqueles versados na técnica.

Como será considerado por aqueles versados na técnica, a quantidade dos vários compostos (por exemplo, antagonista opióide, psicoterapêutico, e/ou anticonvulsivo), e insulina, pode variar dependendo da situação específica. As doses ou quantidades exatas podem ser determinadas por aqueles versados na técnica à luz da presente revelação.

A quantidade de insulina administrada com ou em cada composição pode variar, dependendo das circunstâncias específicas nas quais ela deve ser utilizada. Em algumas modalidades, apenas uma fração de uma unidade (por exemplo, 0,1-0,2; 0,2-0,3; 0,3-0,4; 0,4-0,5; 0,5-0,6; 0,6-0,7; 0,7-0,8; 0,9-0,99 U) para uma ou duas unidades de insulina é incluída. Tais níveis de insulina podem ser úteis para tratamento de insulina basal. A quantidade de compostos adicionais (por exemplo, anticonvulsivo ou psicoterapêutico) pode ser ajustada conformemente. Em outras modalidades, a quantidade de insulina é superior, por exemplo, 2-5; 5-10; 10-15; ou 15-20 U. Evidentemente, a quantidade de insulina a ser adicionada pode depender da atividade do indivíduo, do tamanho e sexo do indivíduo, assim como da quantidade de tempo em que se supõe que a insulina altere o açúcar no sangue do paciente. Adicionalmente, à medida que os compostos acima aumentam a sensibilidade à insulina do indivíduo, a quantidade dos compostos acima também pode diminuir a quantidade de

insulina a ser adicionada. Por exemplo, 99-90; 90-80; 80-70; 70-60; 60-50; 50-40; 40-30; 30-20; 20-10; 10-1% das quantidades mencionadas acima de insulina podem ser usadas dependendo da quantidade dos compostos mencionados acima utilizados.

Embora a dosagem exata dos compostos (por exemplo, antagonista opióide, psicoterapêutico, e/ou anticonvulsivo) seja determinada na base de droga por droga, na maioria dos casos, algumas generalizações com relação à dosagem podem ser feitas. O regime de dosagem diária para um paciente humano adulto pode ser, por exemplo, uma dose oral de entre 0,1 mg e 6000 mg de cada ingrediente, preferivelmente entre 1 mg e 5000 mg, por exemplo, 25 a 5000 mg ou uma dose intravenosa, subcutânea, ou intramuscular de cada ingrediente entre 0,01 mg e 100 mg, preferivelmente entre 0,1 mg e 60 mg, por exemplo, 1 a 40 mg de cada ingrediente das composições farmacêuticas da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas, calculado como a base livre, a composição sendo administrada de 1 a 4 vezes por dia. Alternativamente as composições da invenção podem ser administradas mediante infusão intravenosa contínuas, preferivelmente em uma dose de cada ingrediente até 400 mg por dia. Desse modo, a dosagem de área total mediante administração oral de cada ingrediente tipicamente estará na faixa de 1 a 2500 mg e a dosagem de área total por administração parenteral tipicamente estará na faixa de 0,1 a 400 mg. Adequadamente os compostos serão administrados por um período de terapia contínua, por exemplo, por uma semana ou mais, ou por meses ou anos. Exemplos específicos de quantidades dos vários compostos que podem ser misturados com insulina são descritos abaixo.

Em algumas modalidades, a faixa de dosagem para

carbonato de lítio, para uma dose oral, resultará nos níveis de lítio no sangue estando entre aproximadamente 0,5 e aproximadamente 1,5 meq/l. Em uma modalidade preferida, a faixa de dosagem de carbonato de lítio, para uma dose oral, será de aproximadamente 900 mg/dia.

5

Em certas modalidades, a faixa de dosagem para valproato, para uma dose oral, está na faixa de aproximadamente 250 a aproximadamente 5000 mg/dia. Em uma modalidade preferida, a faixa de dosagem de valproato, para uma dose oral, será de aproximadamente 1500 mg/dia.

10

Em modalidades adicionais, a faixa de dosagem para zonisamida, para uma dose oral, está na faixa de aproximadamente 25 a aproximadamente 600 mg por dia. Em algumas modalidades, a dosagem é de 25 mg por dia. Em outras modalidades, a dosagem é de 500 mg por dia. Em ainda outras modalidades, a dosagem é de 100 mg por dia.

15

Em modalidades adicionais, a faixa de dosagem para mirtazapina, para uma dose oral, está na faixa de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg por dia. Em algumas modalidades, a dosagem é de 8 mg por dia. Em outras modalidades, a dosagem é de 16 mg por dia. Em ainda outras modalidades, a dosagem é de 32 mg por dia. Em algumas modalidades, a dosagem é de 15 mg por dia. Em outras modalidades, a dosagem é de 300 mg por dia. Em ainda outras modalidades, a dosagem é de 45 mg por dia.

20

25

Em outras modalidades, a faixa de dosagens para venlafaxinor venlafaxin XR, para uma dose oral, está na faixa de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 600 mg por dia. Em algumas modalidades, a dosagem é de 25 mg por dia. Em outras modalidades, a dosagem é de 37,5 mg por dia. Em ainda outras modalidades, a dosagem é de 50 mg por dia. Em algumas modalidades, a dosagem é de 75 mg por dia. Em outras modalidades, a dosagem é de 100 mg por dia. Em ainda

30

outras modalidades, a dosagem é de 150 mg por dia.

Conforme observado acima, qualquer um dos compostos mencionados acima pode adicionalmente ser misturado com insulina quer seja em um método ou  
5 composição.

A quantidade de dosagem e intervalo pode ser ajustada individualmente para prover níveis de plasma do composto(s) e/ou insulina os quais são suficientes para manter os efeitos de modulação ou concentração eficaz  
10 mínima (MEC). A MEC variará para cada composto, porém pode ser estimada a partir de dados in vitro. As dosagens necessárias para se obter a MEC dependerão de características individuais e da via de administração. Contudo, ensaios ou bioensaios de HPLC podem ser usados  
15 para se determinar as concentrações de plasma.

Os intervalos de dosagem também podem ser determinados utilizando valor de MEC. As composições devem ser administradas utilizando-se um regime que mantém os níveis de plasma acima da MEC por 10-90% do tempo,  
20 preferivelmente entre 30-90% e mais preferivelmente entre 50-90%. O período de tempo relevante não precisa ser o total e pode ser, por exemplo, durante alimentação, ou durante o sono.

Nos casos de administração local ou de absorção seletiva, a concentração local eficaz da droga pode não estar relacionada à concentração de plasma.  
25

A quantidade da composição administrada evidentemente será dependente do indivíduo sendo tratado, dependerá do peso do indivíduo, da gravidade da doença, a  
30 forma de administração e do julgamento do médico que prescreve.

A composição ou compostos pode, se desejado, ser apresentada em um dispositivo dispensador ou pacote, o qual

pode conter uma ou mais formas de dosagem unitária contendo o ingrediente(s) ativo. O pacote pode, por exemplo, compreender uma folha de metal ou plástico, tal como um pacote de bolhas. O dispositivo dispensador ou pacote pode ser acompanhado por instruções para administração. O pacote ou dispensador também pode ser acompanhado com um aviso associado ao recipiente na forma prescrita por um órgão governamental revelando a fabricação, uso, ou venda de produtos farmacêuticos, cujo aviso reflete a aprovação pelo órgão da forma da droga para administração humana ou veterinária. Tal aviso, por exemplo, pode ser a rotulagem aprovada pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos para drogas vendidas sob prescrição, ou inserto de produto aprovado. As composições compreendendo um composto da invenção formuladas em um carreador farmacêutico compatível também podem ser preparadas, colocadas em um recipiente apropriado, e rotulados para tratamento de uma condição indicada. Em algumas modalidades, o pacote ou kit mencionado acima compreende os compostos (por exemplo, antagonista opióide, psicoterapêutico, e/ou anticonvulsivo) assim como insulina. O kit também pode conter um meio para administrar a insulina, tal como uma agulha e seringa para injeção subcutânea.

Será entendido por aqueles versados na técnica que diversas e numerosas modificações podem ser feitas sem se afastar do espírito da presente invenção. Portanto, deve ser claramente entendido que as formas da presente invenção são apenas ilustrativas e não pretendem limitar o escopo da presente invenção. Adicionalmente, as várias seções do texto acima são apenas para facilidade de uso e não pretendem excluir seções relevantes de uma parte a partir de outra parte.

Todos os documentos e outras fontes de informação

citados acima são aqui incorporados integralmente como referência, como são Gadde et al, *Obesity Res.* 9:544-551 (2001) e Gadde et al, *JAMA* **289**:1820-1825 (2003).

5 Como será considerado por aqueles versados na técnica, qualquer um dos métodos ou composições mencionados acima que inclua insulina pode ser modificado de modo que ele não inclua insulina. Similarmente, qualquer um dos métodos ou composições mencionados acima que não inclua insulina pode ser modificado de modo que inclua insulina se  
10 ele já não explicitamente incluir a insulina. Por exemplo, embora uma composição farmacêutica, compreendendo insulina, e um aperfeiçoador de atividade de  $\alpha$ -MSH, ou um psicoterapêutico, possa ser administrada a um paciente como um método para inibir uma condição de glicose sanguínea, um  
15 paciente pode obter o benefício simplesmente a partir da administração do aperfeiçoador de atividade de  $\alpha$ -MSH, e desse modo a insulina não precisa ser adicionada como parte do próprio método. Os métodos de administração das composições BGM a um indivíduo conforme aqui descrito podem  
20 compreender obter uma medição do nível de glicose sanguínea do indivíduo. Tais medições podem ser feitas por intermédio do indivíduo ou por outra pessoa, tal como mediante um profissional médico, utilizando métodos conhecidos daqueles versados na técnica. Em uma modalidade, um método de  
25 administrar as composições BGM a um indivíduo, conforme descrito aqui compreende ainda ajustar uma dosagem da composição após obter a medição do nível de glicose sanguínea do indivíduo. Em uma modalidade, um método de administrar as composições BGM a um indivíduo conforme aqui  
30 descrito compreende ainda prover instruções dietéticas para o indivíduo.

Uma modalidade provê uma embalagem compreendendo uma composição BGM como descrito aqui, junto com instruções

alertando o leitor a monitorar o nível de glicose sanguínea do receptor futuro da composição BGM.

#### Algumas Modalidades da Invenção

5 Algumas das modalidades da presente invenção são como a seguir:

Em uma primeira modalidade, a invenção se refere a uma composição para a inibição de uma condição de glicose sanguínea compreende um agente psicoterapêutico, um anticonvulsivo, ou ambos, o agente psicoterapêutico e o anticonvulsivo, e insulina.

10 Na segunda modalidade, a invenção se refere a uma composição da primeira modalidade, em que o agente psicoterapêutico é selecionado do grupo consistindo em bupropiona, carbamato de lítio, citrato de lítio, valproato, olanzapina, suas misturas, e sais ou pró-drogas farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

15 Na terceira modalidade, a invenção se refere a uma composição da primeira modalidade em que o anticonvulsivo é selecionado do grupo consistindo em topiramato e zonisamida, e sais ou pró-drogas farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e combinações dos mesmos.

20 Na quarta modalidade, a invenção se refere a uma composição da primeira modalidade, e que o anticonvulsivo é zonisamida.

25 Na quinta modalidade, a invenção se refere a uma composição da quarta modalidade, em que o agente psicoterapêutico é carbonato de lítio ou citrato de lítio.

30 Na sexta modalidade, a invenção se refere a uma composição da quarta modalidade, em que o agente psicoterapêutico é valproato.

Na sétima modalidade, a invenção se refere a uma composição da primeira modalidade, em que o agente

psicoterapêutico é um sal de lítio e o anticonvulsivo é zonisamida.

5 Na oitava modalidade, a invenção se refere a uma composição da primeira modalidade, em que o agente psicoterapêutico é ácido valpróico, ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster, amida, ou pró-droga do mesmo, e o anticonvulsivo é zonisamida.

10 Na nona modalidade, a invenção se refere a uma composição da primeira modalidade, em que o agente psicoterapêutico é mirtazapina e o anticonvulsivo é zonisamida.

15 Na décima modalidade, a invenção se refere a uma composição da primeira modalidade, em que o agente psicoterapêutico é bupropiona e o anticonvulsivo é zonisamida.

Na décima primeira modalidade, a invenção se refere a uma composição da primeira modalidade, em que o agente psicoterapêutico é setiptilina e o anticonvulsivo é zonisamida.

20 Na décima segunda modalidade, a invenção se refere a uma composição da primeira modalidade, em que o agente psicoterapêutico é bupropiona e o anticonvulsivo é topiramato.

25 Na décima terceira modalidade, a invenção se refere a uma composição da primeira modalidade, em que o agente psicoterapêutico é uma combinação de bupropiona e mirtazapina e o anticonvulsivo é zonisamida.

30 Na décima quarta modalidade, a invenção se refere a uma composição da primeira modalidade, em que o agente psicoterapêutico é uma combinação de bupropiona e setiptilina e o anticonvulsivo é zonisamida.

Na décima quinta modalidade, a invenção se refere ao método de inibir a condição de glicose sanguínea

compreendendo identificar um indivíduo precisando da mesma, administrar ao indivíduo um agente psicoterapêutico, um anticonvulsivo ou ambos, ao indivíduo.

5 Na décima sexta modalidade, a invenção se refere a um método da décima quinta modalidade, em que o agente psicoterapêutico é selecionado do grupo consistindo em carbamato de lítio, citrato de lítio, e valproato, e sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres, amidas, ou pró-drogas dos mesmos, e o anticonvulsivo é zonisamida.

10 Na décima sétima modalidade, a invenção se refere a um método da décima quinta modalidade, em que o agente psicoterapêutico é selecionado do grupo consistindo em mirtazapina, e setiptilina, e sais, ésteres, amidas ou pró-drogas farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e o  
15 anticonvulsivo é zonisamida.

Na décima oitava modalidade, a invenção se refere a um método da décima quinta modalidade, compreendendo ainda administrar insulina, em que a insulina é administrada aproximadamente ao mesmo tempo em que o agente  
20 psicoterapêutico, o anticonvulsivo, ou ambos são administrados ao indivíduo.

Na décima nona modalidade, a invenção se refere a um método da décima quinta modalidade, compreendendo ainda administrar insulina, em que a insulina é administrada após  
25 o agente psicoterapêutico, o anticonvulsivo, ou ambos são administrados ao indivíduo.

Na vigésima modalidade, a invenção se refere a um método da décima quinta modalidade, compreendendo ainda administrar insulina ao indivíduo, em que a insulina é  
30 administrada antes do agente psicoterapêutico, do anticonvulsivo, ou ambos, serem administrados ao indivíduo.

Na vigésima primeira modalidade, a invenção se refere a um método de inibir a perda de sensibilidade à

insulina, o método compreendendo identificar um indivíduo precisando de uma inibição na perda de sensibilidade à insulina e administrar um composto selecionado do grupo consistindo em um agente psicoterapêutico, um anticonvulsivo, um antagonista de receptor opióide ou alguma combinação dos mesmos.

Na vigésima segunda modalidade, a invenção se refere a uma composição farmacêutica para a inibição de uma condição de glicose sanguínea compreendendo um agente psicoterapêutico, um antagonista opióide, ou ambos, o agente psicoterapêutico e o antagonista opióide e insulina.

Na vigésima terceira modalidade, a invenção se refere a uma composição da vigésima segunda modalidade, em que o antagonista opióide compreende naltrexona.

Na vigésima quarta modalidade, a invenção se refere a uma composição compreendendo qualquer uma das composições acima, em que a quantidade do composto(s) não é mais do que aproximadamente uma quantidade eficaz para aumentar a sensibilidade à insulina.

Na vigésima quinta modalidade, a invenção se refere a uma composição compreendendo um agente psicoterapêutico, um anticonvulsivo, ou alguma combinação dos mesmos, em que o agente psicoterapêutico e o anticonvulsivo estão presentes em pelo menos uma quantidade eficaz.

Na vigésima sexta modalidade, a invenção se refere ao método da vigésima primeira modalidade, em que o agente psicoterapêutico é bupropiona e o antagonista de receptor opióide é naltrexona.

Na vigésima sétima modalidade, a invenção se refere ao método da vigésima primeira modalidade, em que o agente psicoterapêutico é fluoxetina e o antagonista receptor opióide é naltrexona.

Na vigésima oitava modalidade, a invenção se refere a uma composição para a inibição de uma condição de glicose sanguínea compreendendo um anticonvulsivo e um antagonista receptor opióide.

5 Na vigésima nona modalidade, a invenção se refere a uma composição para a inibição de uma condição de glicose sanguínea compreendendo um agente psicoterapêutico e um antagonista receptor opióide.

10 Na trigésima modalidade, a invenção se refere à vigésima nona modalidade na qual o agente psicoterapêutico é bupropiona e o antagonista receptor opióide é naltrexona.

15 Na trigésima primeira modalidade, a invenção se refere à vigésima nona modalidade na qual o agente psicoterapêutico é fluoxetina e o antagonista receptor opióide é naltrexona.

Na trigésima segunda modalidade, a invenção se refere a uma composição para inibição de uma condição de glicose sanguínea em que a composição compreende um agente psicoterapêutico e um anticonvulsivo.

20 Na trigésima terceira modalidade, a invenção se refere à composição da trigésima segunda modalidade, na qual o agente psicoterapêutico é olanzapina e o anticonvulsivo é zonisamida.

25 Na trigésima quarta modalidade, a invenção se refere a um método de inibição de uma condição de glicose sanguínea, compreendendo identificar um indivíduo precisando do mesmo, e administrar ambos, um agente psicoterapêutico e um anticonvulsivo ao indivíduo.

30 Na trigésima quinta modalidade, a invenção se refere ao método da trigésima quarta modalidade na qual o agente psicoterapêutico é olanzapina e o anticonvulsivo é zonisamida.

Na trigésima sexta modalidade, a invenção se

refere a uma composição para reverter a resistência à insulina causada pela administração de um agente psicoterapêutico ou um anticonvulsivo, em que a composição compreende um agente psicoterapêutico e um anticonvulsivo.

5 Na trigésima sétima modalidade, a invenção se refere à composição da trigésima sexta modalidade, na qual o agente psicoterapêutico é olanzapina e o anticonvulsivo é zonisamida.

10 Na trigésima oitava modalidade, a invenção se refere a um método e reverter uma condição de glicose sanguínea causada pela administração de um agente psicoterapêutico ou um anticonvulsivo, compreendendo identificar um indivíduo precisando do mesmo, e administrar um agente psicoterapêutico e um anticonvulsivo ao  
15 indivíduo.

Na trigésima nona modalidade, a invenção se refere ao método da trigésima oitava modalidade, no qual agente psicoterapêutico é olanzapina e o anticonvulsivo é zonisamida.

## 20 Exemplos

Os exemplos abaixo não são limitadores, sendo apenas representativos dos vários aspectos da invenção.

### Exemplo 1: Uso de Zonisamida:

Indivíduos tomando insulina são identificados.  
25 Cada indivíduo é instruído a tomar um tablete de 25 mg de zonisamida em uma base diária, além da terapia com insulina.

Os indivíduos são monitorados por um período de meses. Recomenda-se que a dosagem seja ajustada de modo que  
30 cada indivíduo permaneça sensível à sua dose de insulina e a manter um nível de açúcar no sangue saudável; desse modo os níveis de insulina podem ter que diminuir.

A dosagem de zonisamida pode ser de

aproximadamente 25 mg a aproximadamente 800 mg por dia, geralmente uma vez por dia ou dividida (por exemplo, igualmente) em múltiplas doses. Preferivelmente, a dose é de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg por dia, mais preferivelmente, a dose é de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg por dia. Contudo, pode ser necessário usar dosagens fora dessas faixas. Tabletes de zonisamida são normalmente feitos e comercializados em doses de 25 mg, 50 mg, e 100 mg. Comprimidos individuais, ou combinação de comprimidos podem ser usados para se obter a dosagem desejada. A insulina é administrada subcutaneamente em quantidades variando de 1-10 unidades.

Exemplo 2: Uso de Topiramato:

Indivíduos tomando insulina são identificados. Cada indivíduo é instruído a tomar um comprimido de 25 mg de topiramato em uma base diária, além da terapia com insulina.

Os indivíduos são monitorados por um período de meses. Recomenda-se que a dosagem seja ajustada de modo que cada indivíduo permaneça sensível ao seu esquema de dosagem atual de insulina.

A dosagem de topiramato pode ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1600 mg, preferivelmente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg, mais preferivelmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg. Contudo, pode ser necessário utilizar dosagens fora dessas faixas.

Alternativamente, a partir da administração do topiramato, o esquema de dosagem da insulina do indivíduo é reduzido em 10%. Como essa redução em insulina, em combinação com topiramato, não afetará adversamente o indivíduo, doses inferiores de insulina serão eficazes para manter os níveis desejados de açúcar no sangue do indivíduo

e o risco de que o indivíduo desenvolverá resistência à insulina é reduzido.

Exemplo 3: Combinação de Zonisamida e Mirtazapina:

Indivíduos tomando insulina são identificados.  
5 Cada esquema de dosagem do indivíduo para insulina é anotado assim como o açúcar no sangue resultante do indivíduo a partir das doses específicas de insulina.

Cada indivíduo é instruído a tomar um comprimido de zonisamida e uma base diária, além de um comprimido de  
10 mirtazapina em uma base diária, e o esquema de dosagem do indivíduo para insulina é reduzido gradualmente com o passar do tempo. Inicialmente as drogas são administradas como a seguir: 8 mg de mirtazapina e 64 mg de zonisamida; ou 16 mg de mirtazapina e 128 mg de zonisamida; ou 32 mg de  
15 mirtazapina e 252 mg de zonisamida; geralmente em uma proporção de mirtazapina /zonisamida de 1:8. Por um período de semanas, o esquema de dosagem do indivíduo de insulina é reduzido em 5%, então em 10, 20, 30, 40, 50% e assim por diante. Durante essa redução nos níveis de insulina  
20 administrada, os níveis de açúcar no sangue do indivíduo são monitorados. A redução no nível de insulina é continuada até que o nível de açúcar no sangue do indivíduo não mais seja seguro. Desse modo, a capacidade desses compostos em sensibilizar um indivíduo para insulina,  
25 permitindo que o indivíduo tome menos insulina, pode ser determinada.

Se as dosagens iniciais não forem eficazes, elas podem ser aumentadas.

Exemplo 4: Combinação de Zonisamida e Paroxetina:

30 Indivíduos sofrendo de resistência à insulina são identificados. A quantidade de insulina administrada ao indivíduo (nível inicial de insulina) e impacto resultante dessa insulina no açúcar no sangue do indivíduo é

determinada.

Cada indivíduo é instruído a tomar um comprimido de zonisamida em uma base diária, além de um comprimido de paroxetina em uma base diária, além de sua dose normal de insulina. Inicialmente, as drogas são administradas como a seguir: 10 mg de paroxetina e 60 mg de zonisamida; ou 20 mg de paroxetina e 120 mg de zonisamida; ou 30 mg de paroxetina e 180 mg de zonisamida; ou 40 mg de paroxetina e 240 mg de zonisamida; geralmente com uma proporção de paroxetina/zonisamida de 1:6. A quantidade de insulina pode variar, está geralmente entre 1 unidade e 10 unidades.

Os indivíduos são monitorados por um período de meses. Após isso, a quantidade de insulina administrada é diminuída até um ponto abaixo do nível inicial de insulina, e mais próximo da quantidade de insulina que foi administrada ao indivíduo antes do indivíduo sofrer de resistência à insulina (nível de resistência pré-insulina da insulina). Os níveis de açúcar no sangue do indivíduo são então examinados para determinar se o nível mais baixo de insulina ainda é eficaz na manutenção dos níveis de açúcar no sangue do indivíduo nos níveis desejados. Os compostos acima serão eficazes para reverter a resistência à insulina.

Se as dosagens iniciais não forem eficazes, elas podem ser aumentadas.

#### Exemplo 5: Combinação de Zonisamida e Bupropiona:

Indivíduos com risco de desenvolver resistência à insulina são identificados. Cada indivíduo é instruído a tomar um comprimido de 50 mg de zonisamida em uma base diária. Além disso, cada indivíduo é instruído a tomar um comprimido de 250 mg de bupropiona em uma base diária.

Os indivíduos são monitorados por um período de meses. Recomenda-se que a dosagem seja ajustada de modo que

cada indivíduo mantenha ou reduza a sua absorção diária de insulina para obter seus níveis desejados de açúcar no sangue.

Se a dosagem inicial não for eficaz, então a dosagem de bupropiona pode ser aumentada em 20 mg em intervalos de até 3000 mg por dia. Se a dosagem inicial resultar em um aumento mais rápido em sensibilidade à insulina do que a taxa acima, a dosagem de cada zonisamida ou bupropiona pode ser reduzida.

10 Exemplo 6: Tratamento de Diabetes Tipo 2:

Um indivíduo com diabetes Tipo 2 é identificado. O açúcar no sangue do indivíduo é monitorado assim como a dose diária de insulina. Ao indivíduo são administrados 50 mg de zonisamida e 250 mg de bupropiona por dia. O açúcar no sangue do indivíduo é outra vez medido. A quantidade de insulina administrada ao indivíduo será diminuída conformemente para manter os níveis desejados de açúcar no sangue. Se não houver necessidade de uma diminuição na quantidade de insulina (por exemplo, a dose anterior de insulina do indivíduo não é excessiva), então a quantidade de zonisamida e bupropiona pode ser aumentada até que a quantidade de insulina administrada possa ser diminuída. Quantidades suplementares de insulina podem ainda ser administradas ao indivíduo, se exigido. Desse modo, se pode tratar o diabetes Tipo 2.

Esse exemplo pode ser usado para qualquer um dos compostos acima e suas combinações para determinar a quantidade e freqüência de cada um dos compostos a serem administrados. Isso também pode ser usado para tratar e/ou inibir a resistência à insulina e diabetes Tipo 2.

30 Exemplo 7: Combinação de Naltrexona e Fluoxetina (Teste de Tolerância à Insulina)

Camundongos (n=3) foram alimentados durante a

noite então receberam uma injeção intraperitoneal (I.P.) de um dos seguintes: veículo, fluoxetina (8,5 mg/kg), naltrexona (2,5 mg/kg) ou fluoxetina + naltrexona (8,5 mg/kg de fluoxetina, 2,5 mg/kg de naltrexona). Uma determinação de glicose sanguínea de linha base foi feita duas horas após a injeção. Os camundongos receberam então uma injeção I.P. padrão de insulina. Os níveis de glicose sanguínea foram então medidos por duas horas (em 15 minutos, 30 minutos, 1 hora e 2 horas). Os resultados são resumidos nas Tabelas 1-4, para veículo, fluoxetina, naltrexona e naltrexona+bupropiona, respectivamente. Os níveis de glicose são apresentados em mg/dl.

**Tabela 1 - veículo**

| Linha de base | 15 min | 30min | 1h  | 2h  |
|---------------|--------|-------|-----|-----|
| 126           | 76     | 85    | 89  | 187 |
| 123           | 79     | 96    | 112 | 137 |
| 139           | 78     | 72    | 96  | 143 |

**Tabela 2 - fluoxetina**

| Linha de base | 15 min | 30 min | 1h  | 2h  |
|---------------|--------|--------|-----|-----|
| 135           | 63     | 93     | 118 | 228 |
| 161           | 82     | 90     | 138 | 169 |
| 145           | 84     | 80     | 89  | 189 |

**Tabela 3 - naltrexona**

| Linha de base | 15 min | 30 min | 1h  | 2h  |
|---------------|--------|--------|-----|-----|
| 137           | 68     | 84     | 106 | 181 |
| 111           | 62     | 82     | 80  | 175 |
| 134           | 65     | 81     | 127 | 186 |

**Tabela 4 - naltrexona+fluoxetina**

| Linha de base | 15 min | 30 min | 1 h | 2h              |
|---------------|--------|--------|-----|-----------------|
| 148           | 34     | 56     | 71  | não-determinado |
| 102           | 33     | 97     | 91  | 95              |

|     |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|
| 120 | 34 | 57 | 81 | 78 |
|-----|----|----|----|----|

Os dados mostram que, nessas dosagens, nem fluoxetina nem naltrexona individualmente tinham um efeito sobre a tolerância à insulina começando 2 horas após a injeção uma vez que os níveis de glicose em camundongos que receberam injeção com qualquer um desses compostos não diferiu dos camundongos que receberam injeção com veículo em cada momento testado. Contudo, a combinação de fluoxetina e naltrexona teve um efeito significativo sobre a resistência à insulina uma vez que os níveis de glicose foram significativamente mais baixos após 2 horas em comparação com os camundongos aos quais foi administrado qualquer um dos compostos isoladamente. Desse modo, essa combinação foi eficaz em inibir a resistência à insulina.

#### Exemplo 8: Combinação de Naltrexona e Bupropiona (Teste de Tolerância à Insulina)

O mesmo estudo descrito no Exemplo 7 foi realizado, exceto que camundongos (n=12) foram tratados com veículo, naltrexona (3 mg/kg), bupropiona (50 mg/kg) ou naltrexona (3 mg/kg) + bupropiona (50 mg/kg). Áreas totais sob a curva (AUC) foram calculadas com base nos níveis de glicose em cada momento para cada camundongo. AUC é uma soma dos níveis de glicose observados em cada momento. Valores AUC para os camundongos foram (ND=não determinado):

Veículo: 13575, 10485, ND, 12038, 9353, 9990, 8160, ND, 14258, 10883, 12555 e 10065 (média = 11136.2)

Bupropiona: 13613, 9083, 11438, ND, 14003, 9668, 8003, 10725, 8715, 8715, 12038, 11280 (média = 10661.91, que é 95.7% de veículo AUC, representando uma diminuição de 4.3% em AUC).

Naltrexona: 11445, ND, 7208, 14783, 7215, 13058, 10493, 9045, 8003, 10193, 10763, 15990 (média = 10745.09,

que é 96.5% de veículo AUC, representando uma diminuição de 3.5% em AUC).

Naltrexona+Bupropiona: 7740, 7680, 12300, 8685, ND, 8775, ND, 8550, 12300, 8625, ND, ND (média = 9331.875, que é 83.8% de veículo AUC, representando uma diminuição de 16.2% em AUC).

Desse modo, a administração de bupropiona e naltrexona exibiu um efeito sinérgico na inibição de resistência à insulina em comparação com qualquer um dos compostos administrados isoladamente. Como naltrexona resultou em uma diminuição de 3,5% e bupropiona resultou em uma diminuição de 4,3%, a co-administração teria sido esperada como reduzindo o AUC em 7,8%. Na realidade, o efeito observado foi o dobro do efeito esperado.

Exemplo 9: Combinação de olanzapina e zonisamida (Teste de Tolerância à Insulina)

Ratos Sprague-Dawley fêmeas, usando aproximadamente 235 gramas no início do experimento foram usados. Eles foram treinados para simular injeções, utilizando o veículo zonisamida por duas semanas antes de o estudo começar. Sob anestesia de isoflurano, mini bombas osmóticas Alzet (2 ml2) foi implantada subcutaneamente, entre as omoplatas. Esses ratos subsequentemente foram retornados às suas gaiolas para recuperação. As mini bombas forneceram 5 µL por hora por 14 dias. Olanzapina foi dissolvida em ácido láctico a 1,5% em dH<sub>2</sub>O. Zonisamida foi dissolvida em DMSO a 10%, EtOH a 13,4%, PPG a 20,1%, e solução salina a 66,5%. A dose de olanzapina foi de 1,75 mg/dia. Os animais foram alojados individualmente e supridos com comida de laboratório padrão. O alimento consumido e os pesos dos animais foram registrados a cada dia. Havia 5 animais no grupo de controle (veículo), 5 animais no grupo apenas de zonisamida, 5 animais no grupo

apenas de olanzapina, e 6 animais no grupo de olanzapina+zonisamida.

Deixou-se que os ratos se recuperassem após o implante da bomba, e então receberam injeções diárias duas vezes de zonisamida 26 mg/kg. O sangue foi retirado mediante venopuntura safena 13 dias após o implante de olanzapina, 6 dias após duas injeções diárias de zonisamida começarem e os níveis de glicose sanguínea foram medidos por intermédio de glucômetro de mão (Roche Accucheck, Advantage) com tiras de glicose. Os resultados são mostrados abaixo (Tabela 5).

**Tabela 5 - olanzapina + zonisamida**

|                         |          |
|-------------------------|----------|
| Veículo                 | Média    |
| Glicose sanguínea mg/dl | 92.2     |
| Olanzapina 1,75 mg/dia  | Média    |
| Glicose sanguínea mg/dl | 120.4    |
| Zonisamida 26 mg/kg     | Média    |
| Glicose sanguínea mg/dl | 117.6    |
| Olanzapina + Zonisamida | Média    |
| Glicose sanguínea mg/dl | 97.66667 |

Desse modo, embora qualquer um dos compostos administrados isoladamente resultasse em maior resistência à insulina (níveis elevados de glicose), a co-administração de olanzapina e zonisamida inibiu a resistência à insulina e resultou em níveis de glicose sanguínea, similares aos dos animais tratados com o veículo.

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição caracterizado pelo fato de ser para preparar um medicamento para tratar uma condição de glicose sanguínea, em que a composição compreende pelo menos um selecionado de:

5

um anticonvulsivo de não-sulfamato;

um agente psicoterapêutico;

um antagonista opióide;

10

uma combinação de um agente psicoterapêutico e um antagonista opióide;

uma combinação de um agente psicoterapêutico e um anticonvulsivo;

uma combinação de um antagonista opióide e um anticonvulsivo; e

15

uma combinação de um antagonista opióide, um anticonvulsivo e um agente psicoterapêutico.

20

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a condição é selecionada a partir de diabetes, resistência à insulina, hiperinsulinemia, metabolismo de glicose enfraquecido e hiperglicemia.

25

3. Uso, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a condição é resistência à insulina.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a condição é diabetes Tipo 2.

30

5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que o agente psicoterapêutico é selecionado do grupo que consiste em amitriptilina, aripiprazol, benzodiazepinas, bupropiona, carbamazepina, clomipramina, clozapina, desipramina, dothiapien, doxepina, elatriptana, outras

triptanas, fluoxetina, imipramina, lamotrogina, lítio, maprotilina, mirtazapina, nortriptilina, olanzapina, oxcarbamezepina, paroxetina, protriptilina, quetiapina, risperidona, setiptilina, sumatriptana, tiagabina, trimipramina, valproato, ziprasidon, zolmitriptana, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o agente psicoterapêutico é selecionado do grupo que consiste em bupropiona, mirtazapina, olanzapina, setiptilina, fluoxetina, valproato, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o anticonvulsivo é selecionado do grupo que consiste em 5,5-difenilidantoína, benzodiazepina, carbamazepina, clonazepam, clorazepato, diazepam, divalproex, etosuximida, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, metisuximida, oxcarbazepina, fenitoína, pregabalina, tiabagina, topiramato, valproato, ácido valpróico, zonisamida e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o anticonvulsivo de não-sulfamato é selecionado do grupo que consiste em zonisamida, valproato, ácido valpróico, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o anticonvulsivo é zonisamida.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista opióide é selecionado do grupo que consiste em alvimopan, buprenorfina, lofexidina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, norbinaltorfimina, metilnaltrexona,

pentazocina, propiram e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista opióide é selecionado do grupo que consiste em nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, metilnaltrexona, e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a composição compreende uma combinação de um agente psicoterapêutico e um antagonista opióide.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que o agente psicoterapêutico é selecionado do grupo que consiste em bupropiona, mirtazapina, olanzapina, setiptilina, fluoxetina, valproato, e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos; e em que o antagonista opióide é selecionado a partir de nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona e metilnaltrexona, e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a composição compreende uma combinação de um agente psicoterapêutico e um anticonvulsivo.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que o agente psicoterapêutico é selecionado do grupo que consiste em bupropiona, mirtazapina, olanzapina, setiptilina, fluoxetina, valproato, e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos; e em que o anticonvulsivo é selecionado do grupo que consiste em topiramato, valproato, ácido valpróico, zonisamida, e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

16. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a composição compreende uma combinação de um antagonista opióide e um anticonvulsivo.

5 17. Uso, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista opióide é selecionado do grupo que consiste em alvimopan, buprenorfina, lofexidina, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, norbinaltorfimina, metilnaltrexona, pentazocina, propiram, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; e em que o anticonvulsivo é selecionado a  
10 partir de topiramato, valproato, ácido valpróico, zonisamida, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a composição compreende uma  
15 combinação de um antagonista opióide, um anticonvulsivo e um agente psicoterapêutico.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que o antagonista opióide é selecionado do grupo que consiste em alvimopan,  
20 buprenorfina, lofexidina, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, norbinaltorfimina, metilnaltrexona, pentazocina, propiram, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; em que o anticonvulsivo é selecionado do grupo que consiste em topiramato, valproato, ácido valpróico,  
25 zonisamida, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; e em que o agente psicoterapêutico é selecionado do grupo que consiste em bupropiona, mirtazapina, olanzapina, setiptilina, fluoxetina, valproato, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

30 20. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a composição compreende adicionalmente insulina.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição compreende uma formulação de liberação controlada.

5 22. Uso, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a formulação de liberação controlada é uma formulação de liberação sustentada.

23. Embalagem caracterizada pelo fato de compreender:

10 uma composição de modulação de glicose sanguínea na forma de dosagem unitária; e

instruções escritas alertando o usuário a monitorar o nível de glicose sanguínea de um futuro recebedor humano da composição;

15 em que a composição de modulação de glicose sanguínea compreende pelo menos um selecionado de:

um anticonvulsivo de não-sulfamato;

um agente psicoterapêutico;

um antagonista opióide;

20 uma combinação de um agente psicoterapêutico e um antagonista opióide;

uma combinação de um agente psicoterapêutico e um anticonvulsivo;

uma combinação de um antagonista opióide e um anticonvulsivo; e

25 uma combinação de um antagonista opióide, um anticonvulsivo e um agente psicoterapêutico.

30 24. Uso, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o agente psicoterapêutico é bupropiona ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e o antagonista opióide é naltrexona ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

25. Uso, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de bupropiona

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e a naltrexona ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo está em uma formulação de liberação sustentada.

- 5        26. Uso, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que cada um de bupropiona ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e naltrexona ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo está em uma formulação de liberação sustentada.

RESUMO**COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA AUMENTAR A SENSIBILIDADE À  
INSULINA**

5 Métodos e composições para tratar uma condição de  
glicose sanguínea envolvem identificar um indivíduo  
adequado e administrar uma quantidade eficaz de uma  
composição que contém um ou mais de um antagonista opióide,  
um anticonvulsivo, e um agente psicoterapêutico. As  
composições podem incluir insulina. Em algumas modalidades,  
10 tais métodos e composições podem ser usados para modular um  
nível de glicose sanguínea. Em modalidades preferidas, tais  
métodos e composições são úteis para aumentar a  
sensibilidade de um indivíduo à insulina.