

cm

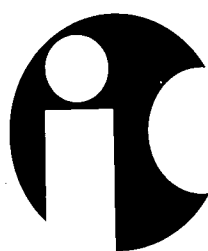
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-116553-00000-0000

Fecha: 2014-05-29 16:21:21
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 10



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMBINACIÓN TERAPÉUTICA
DE MEMANTINA Y, BACLOFENO Y
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LOS
CONTIENE.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE RICHTER GEDEON NYRT
DOMICILIO GYÖMRÖI, HUNGRÍA.

74. APODERADO ALVARO, CORREA.

22. BOGOTÁ, D.C., 29 DE MAYO DE 2014.



No. 14-116553- -00000-0000

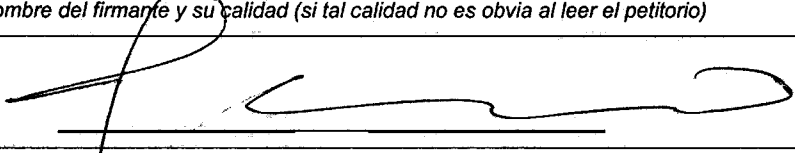
Fecha: 2014-05-29 16:21:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10

sivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/HU2012/000119	Fecha 06/11/2012
Publicación Internacional No.		WO2013/068774	Fecha 16/05/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
Combinación terapéutica de memantina y baclofeno y composición farmacéutica que los contiene			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 31/13 (2006.01); A61K 31/195 (2006.01); A61P 3/04 (2006.01)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1 RICHTER GEDEON NYRT.,			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapest	No. TELÉFONO 6341500
CIUDAD		Budapest	CORREO ELECTRÓNICO Alvaro.correa@bakermckenzie.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		Gyömrői	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Hungría	Hungría
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. KOVÁCS,		Péter	Hungría
2. KITKA,		Tamás	Hungría
3. EGYED-MISNYOVSZKI,		Melinda	Hungría
4. VARGA,		Balázs	Hungría
5. FARKAS,		Sándor	Hungría
6. HORVÁTH,		Csilla Mária	Hungría
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Hungría	Lónyay u.	Budapest	Lónyay u. 42/A. H-1093 Budapest
2. Hungría	Farkas Erdő u.	Budapest	Farkas Erdő u. 17. H-1048 Budapest
3. Hungría	Gidófalvy u.	Budapest	Gidófalvy u. 17. 9/3. H-1134 Budapest
4. Hungría	Somfa köz	Budapest	Somfa köz 10. H-1103 Budapest
5. Hungría	Olajliget u.	Budapest	Olajliget u. 42. H-1103 Budapest
6. Hungría	Kada u.	Budapest	Kada u. 139/A. H-1104 Budapest
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
Correa		Alvaro	C.C . 79.143.366 T.P . 20.281

DIRECCIÓN	Av. 82 No. 10-62 Piso 5	No. TELÉFONO	6341500
CIUDAD	Bogotá	CORREO ELECTRÓNICO	Alvaro.correa@bakermckenzie.com
PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN 1. Hungría		CÓDIGO PAÍS HU	(31) NÚMERO P1100615	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 07/11/2011
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0050032 N° 14-0055468	Fecha 12/05/2014 Fecha: 27/05/2014	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☐ Dibujos y/o figuras		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
N° de folios: N° Reivindicaciones: 18 N° folios:				

4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☒ Anexo formato digital.	12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.
---	---

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0050032

Bogotá D.C., Mayo 12 de 2014 - 16:37:13

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	587975964	08/05/2014	122.746.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-116553-00000-0000

Fecha: 2014-05-29 16:21:21

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 10

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 12 de 2014 - 16:37:42

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0055468

Bogotá D.C., Mayo 27 de 2014 - 08:17:24

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	2085	09/01/2014		15.000.00
RECIBO DE CA	999999999	2086	09/01/2014		15.000.00
RECIBO DE CA	999999999	2087	09/01/2014		15.000.00
RECIBO DE CA	999999999	2112	09/01/2014		23.000.00
RECIBO DE CA	999999999	38464	08/04/2014		175.000.00
RECIBO DE CA	999999999	49864	12/05/2014		5.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

8 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

31.000.00

248.000.00

\$248.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

*****_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-116553-00000-0000

Fecha: 2014-05-29 16:21:21

Tra: 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALJ

Folios: 10

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mal: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Mayo 27 de 2014 - 08:17:25

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. 32) Fecha (33) País P1100615 07/11/2011 HU		(51) Int Cl: A01N 43/56 (71) Solicitante(s) RICHTER GEDEON NYRT (72) Inventor(es): KOVÁCS, Péter KITKA, Tamás MISNYOVSZKI, Melinda VARGA, Balázs FARKAS, Sándor HORVÁTH, Csilla Mária (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07/06/2014 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06/11/2012 No. de solicitud PCT/HU2012/000119		(87) Publicación internacional Fecha: 16/05/2013 N° publicación: WO2013/068774	
(54) Titulo: Combinación terapéutica de memantina y baclofeno y composición farmacéutica que los contiene			

Resumen: La presente invención se refiere a la combinación de memantina y al ingrediente activo de baclofeno, y también al método para lograr la pérdida de peso corporal y por lo tanto el tratamiento de la obesidad y co-morbilidades relacionadas mediante la co-administración de baclofeno y memantina.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s)

Richter Gedeon Nyrt

(72) Inventor(es)

KOVÁCS, Péter. KITKA, Tamás. MISNYOVSKÍ, Melinda. VARGA, Balázs. FARKAS, Sándor.. HORVÁTH, Csilla Mária

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

32)

Fecha

(33)

País

P1100615

07/11/2011

HU

(85) Fecha inicio fase nacional: 07/06/2014

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 16/05/2013

Fecha de presentación de la solicitud: 06/11/2012

N° publicación: WO2013/068774

No. de solicitud PCT/HU2012/000119

(54) Titulo: Combinación terapéutica de memantina y baclofeno y composición farmacéutica que los contiene



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

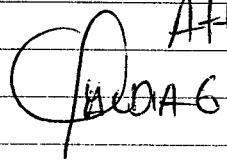
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:		
(51) Clasificación Internacional :				
(71) Solicitante(s) Richter Gedeon Nyrt				
(72) Inventor(es) KOVÁCS, Péter. KITKA, Tamás. MISNYOVSZKI, Melinda. VARGA, Balázs. FARKAS, Sándor.. HORVÁTH, Csilla Mária				
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ				
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad P1100615	(32) Fecha 07/11/2011	(33) País HU	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07/06/2014		(87) Publicación internacional:		
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 16/05/2013		
Fecha de presentación de la solicitud: 06/11/2012		No. Publicación : WO2013/068774		
No. de solicitud PCT/HU2012/000119				
(54) Título: Combinación terapéutica de memantina y baclofeno y composición farmacéutica que los contiene				
(57) Resumen: La presente invención se refiere a la combinación de memantina y al ingrediente activo de baclofeno, y también al método para lograr la pérdida de peso corporal y por lo tanto el tratamiento de la obesidad y co-morbididades relacionadas mediante la co-administración de baclofeno y memantina.				

CONTINUA AL RESPALDO ...

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: <u>14</u> / <u>5</u> / <u>29</u> AAAA MM DD	Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-116553	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: Folio 9. el CD anexo contiene 4 archivos en formato PDF/TIFF, los cuales fueron procesados correctamente. Atf: 
--



No. 14-116553-00000-0000

Fecha: 2014-05-29 16:21:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐
- Indicación que se solicita una patente.
-
- ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
-
- ☐
- Descripción de la invención
-
- ☐
- Dibujos de ser estos pertinentes
-
- ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
-
- Completa
- ☐
- Incompleta
- ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒
- Indicación que se solicita una PCT
-
- ☒
- Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
-
- ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes
-
- ☒
- Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
-
- Completa
- ☒
- Incompleta
- ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐
- Indicación que se solicita Diseño industrial
-
- ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
-
- ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
-
- ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas
-
- Completa
- ☐
- Incompleta
- ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐
- Indicación que se solicita un esquema de trazado
-
- ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
-
- ☐
- Representación gráfica de un esquema de trazado
-
- ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas
-
- Completa
- ☐
- Incompleta
- ☐



(43) International Publication Date
16 May 2013 (16.05.2013)

(10) International Publication Number
WO 2013/068774 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/13 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/HU2012/000119

(22) International Filing Date:

6 November 2012 (06.11.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

P1100615 7 November 2011 (07.11.2011) HU

(71) Applicant: **RICHTER GEDEON NYRT.** [HU/HU];
Gyömrői út 19-21., H-1103 Budapest (HU).

(72) Inventors: **KOVÁCS, Péter**; Lónyay u. 42/A., H-1093
Budapest (HU). **KITKA, Tamás**; Farkas Erdő u. 17., H-
1048 Budapest (HU). **MISNYOVSKAI, Melinda**; Gidó-
fálvy u. 19. 9/3., H-1134 Budapest (HU). **VARGA,**
Balázs; Somfa köz 10., H-1103 Budapest (HU). **FARKAS,**
Sándor; Olajliget u. 42., H-1103 Budapest (HU). **HOR-**
VÁTH, Csilla Mária; Kada u. 139/A., H-1104 Budapest
(HU).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: THERAPEUTIC COMBINATION OF MEMANTINE AND BACLOFEN AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION
CONTAINING THEM

(57) Abstract: The present invention relates to the combination of memantine and baclofen active ingredients, and also to the meth-
od for achieving body weight loss and thereby treating obesity and related co-morbidities by co-administration of baclofen and
memantine.



WO 2013/068774 A1

**Therapeutic combination of memantine and baclofen and pharmaceutical
composition containing them**

Field of the Invention

5 The present invention relates to the combination of memantine and baclofen active ingredients, wherein baclofen may also mean racemic baclofen, enantiomers and/or prodrugs of baclofen. The invention also relates to the use of such combinations in methods for treating overweight, obesity or related conditions or for achieving body weight loss, wherein memantine and baclofen are administered simultaneously or subsequently, preferably within a
10 short period of time. The invention further relates to the pharmaceutical compositions comprising memantine and baclofen active ingredients and the use of such compositions in methods for treating overweight, obesity or related conditions or for achieving body weight loss. The treatment methods of the presented invention also mean a treatment regimen that is supplemented with other means such as dietary or life style modifications, dietary
15 supplements, herbal or pharmaceutical remedies.

Background of the invention

Overweight and obesity are growing public health problems in the modern world. In medical practice overweight is defined as a body mass index (BMI) above 25 kg/m², while obesity as
20 BMI > 30 kg/m². As of 2011, the prevalence of obesity more than doubled compared to 1980 (WHO Fact sheet N°311, 2011); <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>). In most parts of the world the prevalence of overweight and obesity grows progressively (Europe, USA, Middle East and Asia). According to the estimation of World Health Organisation (WHO), in 2008, the worldwide prevalence of overweight and obesity were 1.5
25 billion and 500 million, respectively. Both overweight and obesity, namely the increased body mass beyond healthy limits, increases the risk of several diseases in a severity dependent manner. In this description, hereafter obesity stands for both overweight and obesity categories. Obesity is a known risk factor for several diseases and medical conditions, such as diabetes, insulin resistance, metabolic syndrome, hypertension, atherosclerosis, coronary
30 artery disease, cardiac failure, stroke, biliary tract diseases, such as cholecystitis and gallstones, osteoarthritis, orthopedic abnormalities, dyspnea, respiratory apnea, ovarian cysts, malignancies, such as mammary, prostate and colon tumors, anesthesiological complications,

heartburn, venous varicosities, infections and eczema (Kopelman Nature 404:635-643 2000; Rissanen et al. BMJ 301:835-837 1990). Obesity also has a negative effect on life expectancy, and along with smoking, hypertension and hypercholesterolemia, it is one of the major risk factors for several chronic diseases (James, Comparative Quantification of Health Risks
5 Global and Regional Burden of Diseases Attributable to Selected Major Risk Factors, Chapter 8, WHO, Geneva, 2004).

Overweight and obesity is the fifth leading risk factor for mortality worldwide. At least 2.8 million adults die yearly as a consequence of being overweight or obese (WHO Fact sheet N°311, 2011). The medical need for weight loss in obese people is underlined by the fact that
10 as small as 5% long term weight loss is able to significantly improve cardiovascular morbidity and mortality rates (Goldstein, Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 16:397-415 1992). Therefore, an enormous unmet medical need exists for the treatment of obesity and related co-morbid conditions.

It is known that obesity can be alleviated with rigorous low calorie dieting and exercise.
15 However, according to medical experience, these kind of lifestyle modifications are not effective on the long term and have limited utility in some patient populations (Powell et al. Am. Psychol. 62:234-246 2007; Sahoo, Obesity Drug Markets in the US and EU: Analysis of product pipelines and the competitive environment. Business Insights Ltd., 2008). Therefore, a large public demand exists for pharmacotherapies that can support hypocaloric dieting and
20 can enhance the effectiveness of behavioral modifications (Witkamp Pharm. Res. 28:1792-1818 2011).

The progress of obesity is multifactorial, but at the end it always manifests as impairment in the regulation of energy intake and expenditure. Although the human body aims to maintain its weight, a moderate weight gain along with aging can be considered as a normal
25 physiological process. However, in modern societies several environmental factors, such as sedentary lifestyle and the easy availability of energy-dense foods, severely affect the normal homeostatic control of body weight, which lead to increased storage of body fat (Bessesen Physiol. Behav. 104:599-607 2011). Accordingly, anti-obesity pharmacotherapies are aiming to reduce unutilized energy by (1) reducing energy absorption, (2) alleviating hunger /
30 increasing satiety, thereby reducing energy-intake, or (3) increasing the utilization of stored energy (Witkamp Pharm. Res. 28:1792-1818 2011). Out of these three pharmacotherapeutic options the latter two can be achieved by using drugs acting in the central nervous system (CNS).

Some regions of the CNS play crucial role in the regulation of energy intake, energy expenditure and metabolism. For example, one main integrating center is the hypothalamus (Gao et al. *Annu. Rev. Neurosci.* 30:367-398 2007). More than 50 neurotransmitters have been identified in the hypothalamus that play a proven or potential role in the regulation of energy homeostasis. The neurotransmitters that are involved in the regulation of energy homeostasis provide potential targets for anti-obesity pharmacotherapies. However, since the development of obesity and the regulation of food intake and energy homeostasis is affected by various central and peripheral pathways - some of which are prone to fast adaptation and resistance – targeting only one pathway can hardly provide an effective pharmacotherapy (Aronne et al. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 16:587-596 2011). Accordingly, targeting more pathways - e.g. by co-administering simultaneously more than one drug - might be needed to reach an optimal therapeutic effect. Nevertheless unpredictable interactions might occur when using combination therapies, especially if CNS mechanisms are involved. These interactions can range from antagonistic interaction through additive effect to supra-additive interaction (synergy).

Reaching sufficient efficacy is a fundamental requirement with regards to therapeutic utility. Namely, if the efficacy of an anti-obesity pharmacotherapy does not reach a certain limit, drug licensing agencies (Food and Drug Administration, FDA in the USA or European Medicines Agency, EMA in Europe) would not grant the approval of the drug. According to the actual FDA guidelines, the required mean primary efficacy endpoint is 5% weight loss (versus placebo-treated group) at 1 year, while the categorical primary efficacy endpoint requires that at least 35% of the treated population should lose more than 5% body weight (versus placebo-treated group) (Guidance for Industry Developing Products for Weight Management. U.S. Department of Health and Human Services, FDA (2007)). The desirable minimum weight loss specified by EMA is even higher: 10% (Guideline On Clinical Evaluation Of Medicinal Products Used In Weight Control. EMA (2008)).

However, it is not enough for an anti-obesity drug to be sufficiently effective. In addition, drug regulatory agencies set very high safety standards for these kinds of drugs. Therefore such drugs must be substantially devoid of side effects at therapeutic doses. Despite that efficient anti-obesity therapy may require centrally acting drugs, at the time of writing this application there are no approved drugs on the market which are indicated for long term use. This lack of CNS drugs is at least partly due to the high safety and tolerability standards. The only approved anti-obesity treatment for long term use is a non-CNS drug, orlistat, which blocks digestion and subsequent absorption of alimentary fat. However, efficacy of orlistat is

fairly less than desirable and its broad use is also limited by troublesome gastrointestinal side effects (Filippatos et al. *Drug Saf.* 31:53-65 2008). Achieving a sufficient therapeutic index, i.e. good separation of effective and side effect causing doses, is a particularly challenging task with CNS drugs. Two CNS drugs, rimonabant and sibutramine were recently withdrawn
5 from the market due to unwanted side effects (Kennett et al. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 97:63-83 2010). Consequently, achieving appropriate efficacy and sufficient lack of side effects, hence good tolerability and safety are critical and challenging issues in the pharmacotherapy of obesity. In another aspect, suitable separation between doses mediating efficacy and side effects is also an essential criterion in order to meet the requirements of
10 good tolerability and safety.

Severely obese patients (BMI>35-40) with comorbid conditions (e.g. diabetes, hypertension) who are unresponsive to diet and pharmacotherapy are treated in some countries by gastrointestinal surgical interventions, called bariatric surgery (Powell et al. *Am. Psychol.*
15 62:234-246 2007). However, such surgical interventions have considerable risks, including mortality, severe postoperative side effects and high rate of postoperative complications (Encinosa et al. *Med. Care* 44:706-712 2006). Despite the substantial risks, the severely obese population can still benefit from surgical treatments, due to the high impact of obesity-related comorbidities on life expectancy and on the quality of life. Therefore, it is a reasonable
20 assumption that a future pharmacotherapy providing high efficacy close to that of the surgery, i.e. 20-25% body weight loss (Bueter et al. *Obes. Facts* 2:325-331 2009) along with less risks and side effects, could offer a better treatment option for severely obese patients.

Recently, it turned out, that several drugs - that were originally developed to treat other diseases - have some body weight reducing effects in humans at their regular therapeutic
25 doses (e.g. zonisamide, topiramate, bupropion, naltrexone (Kennett et al. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 97:63-83 2010); atomoxetine (Gadde et al. *Int. J. Obes. (Lond)* 30:1138-1142 2006); baclofen (Arima et al. *Intern. Med.* 49:2043-2047 2010); betahistine (Barak et al. *Int. J. Obes. (Lond)* 32:1559-1565 2008); duloxetine (Guerdjikova et al. *Int. J. Eat. Disord.* Epub ahead of print 2011); fluoxetine (Serretti et al. *J. Clin. Psychiatry* 71:1259-1272 2010);
30 memantine (Hermanussen et al. *Econ. Hum. Biol.* 3:329-337 2005); methylphenidate (Leddy et al. *Obes. Res.* 12:224-232 2004); sertraline (Serretti et al. *J. Clin. Psychiatry* 71:1259-1272 2010); venlafaxine (Malhotra et al. *J. Clin. Psychiatry.* 63:802-806 2002). On the other hand, these medications usually have modest efficacy, typically below 5% body weight loss compared to placebo or baseline. Furthermore, it is also questionable whether their side effect

profile would be acceptable in view of the high regulatory safety bars in the obesity indication.

It has also been known for quite a long time that amphetamines and similar drugs (e.g. phentermine, diethylpropion, phendimetrazine, phenylpropanolamine, mazindol) have anti-obesity effects. Nonetheless, the majority of these kinds of medications had been withdrawn from the market, due to cardiovascular risks, abuse potential and psychostimulant side effects (Ioannides-Demos et al. *Drug Saf.* 29:277-302 2006). Their therapeutic utility is also limited by their liability to development of tolerance, which leads to attenuation or cessation of efficacy over time during long-term treatment. Therefore, marketing authorization of most of these compounds has been withdrawn and the few commercially still available amphetamine-like compounds, like phentermine in the USA, are only permitted for short term treatment (Kennett et al. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 97:63-83 2010).

In summary, several drugs exist with weak anti-obesity activity, which are either insufficiently effective or carry unacceptable side effect profiles when administered alone. However, it is absolutely not obvious that combinations of which drugs result in real summation of the effects (additive interaction) and which combinations do not lead to such summation (infra-additive interaction). Furthermore, it is even less obvious which drug combinations exhibit an even higher efficacy than would be expected from simple summation (i.e. supra-additive interaction or synergy) in terms of the desired action. It is also not obvious whether the components of the combinations will enhance or reduce each-others' side effects or ultimately the combination will have better or worse side effect profile and therapeutic index than the components alone. In the case of synergistic action for the desired action it is also questionable whether or not the synergy refers to the side effects as well. As a matter of fact, synergy for both main and side effects would not yield an improved therapeutic index. Hence, it is not obvious at all whether the combination of two drugs with known anti-obesity effects yields a combination that is favorable in terms of therapeutic utility and benefits as compared to solo use of its components.

Baclofen has been used for a long time as a centrally acting muscle relaxant drug. Its primary pharmacological action is an agonist effect on the gamma-aminobutyric acid B-type (GABA-B) receptors (Davidoff, *Ann. Neurol.* 17:107-116 1985). The drug used in medical practice is a racemic mixture of left-(S-) and right-handed (R-) enantiomers. Its oral form is used to alleviate spasticity associated with CNS injury related disorders which cause an increase in muscle-tone that is called 'spasticity'. Its most common side-effect is muscle weakness due to exaggerated muscle relaxation, for which its therapeutic index is rather narrow. In addition,

drowsiness and dizziness are also common side effects of baclofen. Therefore, for attaining an efficacious anti-spastic but well tolerable dose level individual dose titration is recommended. The effective therapeutic doses of oral baclofen for the treatment of spasticity fall typically in the range of 30-80 mg/day (Dario et al. *Drug Saf.* 27:799-818 2004). Similarly to humans, the anti-spastic and motor side effect-causing doses do also overlap in mice (Farkas et al. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 52:264-273 2005).

It is known that baclofen decreases food intake and body weight in diet induced obese mice. Both enantiomers of baclofen had body weight reducing effects, however the R-enantiomer was more effective (Sato et al. *FEBS Lett.* 581:4857-4864 2007). The moderate effect of baclofen on body weight has also been proven in a small human study (10 obese patients), in which baclofen was administered at the dose of 30 mg/day, beginning with a 10 day gradual dose-increasing phase and lasting for 12 weeks. The study showed a mean 1.7% body weight loss. Out of the 10 participants only one had lost more than 5% body weight (Arima et al. *Intern. Med.* 49:2043-2047 2010). These limited data suggest that baclofen treatment alone at well tolerated doses would not meet the minimum efficacy criteria of drug regulatory agencies. It is known, for example, that a new drug candidate lorcaserin, which was entitled by the FDA (in its „complete response letter” of 2010) as having “marginal efficacy”, caused 3.5-4% weight loss at 12 weeks and 5.8% after 1-year-long treatment relative to baseline. Hence, the less than 2% body-weight decreasing effect of 30 mg/day baclofen in 12 weeks can be considered as submarginal. There is another human baclofen study that refers to food intake reducing effect of baclofen, though that study was not designed to assess anti-obesity efficacy. Broft and her co-workers (Broft et al. *Int J. Eat. Disord.* 40:687-691 2007) investigated the effects of baclofen on binge eating in seven female participants. Binge eating disorder is not equivalent with obesity and out of the 7 patients only 2 were obese (BMI>30 kg/m²) and 1 was overweight (BMI>25 kg/m²). In this investigation there were no significant changes in mean body weight (0.9 kg body weight increase within 10 weeks) but only food craving and the number of binge eating episodes were decreased by baclofen. The targeted dose of baclofen was 60 mg/day and the most common side effect was sedation. Hence, these data indicate that baclofen has some moderate appetite reducing effects but this effect alone is not sufficient to cause a clinically meaningful body weight loss at doses associated with no side effects or at least with a tolerable side effect profile.

Memantine has been an approved drug for quite a long time. Initially (in 1978) it entered the market in Germany for the treatment of Parkinson’s disease, spasticity and other neurological disorders. Later it was found that memantine blocks N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors

in a noncompetitive manner (Bormann, *Eur. J. Pharmacol.* 166:591-592 1989), shows neuroprotective effects and is also effective in preventing cognitive and histological damages in preclinical models of Alzheimer's disease (Parsons et al. *Neuropharmacology* 38:735-767 1999); Rammes et al. *Curr. Neuropharmacol.* 6:55-78 2008). Then its efficacy was proven also in clinical trials of vascular dementia and Alzheimer's disease (Raina et al. *Ann. Intern. Med.* 148:379-397 2008). Currently memantine is an approved and widely used drug for the treatment of Alzheimer's disease. Its general therapeutic dose is 20 mg/day in the clinical practice, which should be reached only by gradual dose-escalation. Its therapeutic window is narrow and side effects typical for NMDA antagonists, such as restlessness, confusion, or more seriously hallucination, may occur in case of too fast dose-escalation or administration of higher doses. Nevertheless, side effects of memantine are rare when administered according to the recommended dosing regimen: restlessness (1.3%), nausea (0.9%), dizziness (0.8%), tiredness (0.4%) (Mobius et al. *Drugs of Today* 40:685-695 2004). It is difficult to determine which dose in the animal experiments corresponds to the human therapeutic dose. However, the effective anti-Alzheimer dose range of memantine in mice can be estimated to be 5-30 mg/kg/day with oral administration based on plasma concentration data or cognitive and neurohistological effects in animal models of Alzheimer's disease (Dong et al. *Neuropsychopharmacology* 33:3226-3236 2008); Minkeviciene et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 311:677-682 2004); Rammes et al. *Curr. Neuropharmacol.* 6:55-78 2008).

In an open-label clinical trial on 5 obese female patients (Hermanussen et al. *Econ. Hum. Biol.* 3:329-337 2005), memantine, at doses higher than the usual therapeutic dose (20-30 mg/day with dose adjustment if needed) was found to decrease the appetite, number binge eating episodes and body weight. However, the relevance of this observation with regards to assessment of utility for anti-obesity treatment is very limited, since all but one of these patients were treated only for a short period (21 or fewer days). Some patients experienced dizziness during the treatment. In a more extended open-label study, where memantine was administered to 16 obese, binge eater patients according to the dosing regimen recommended in labeling (i.e. the dose was gradually increased to 20 mg/day or left lower if needed for good tolerability), memantine decreased the number of binge episodes but not the body weight (Brennan et al. *Int. J. Eat. Disord.* 41:520-526 2008). Hence, these data suggest that although a slight decrease in appetite can be reached using memantine but the well-tolerated doses in current therapeutic use do not cause a substantial weight loss. This conclusion is in accordance with data from animal experiments where memantine decreased binge numbers in a rat model of binge eating disorder but did not decrease body weight (Popik et al. *Amino Acids* 40:477-485 2011).

Summary of the invention

This invention is based on the unexpected observation that combined application of memantine and baclofen exerted a surprisingly strong, apparently synergistic effect on weight loss in a mouse model of obesity. In contrast, combined administration of baclofen with
5 phentermine, which is another drug with a known weight reducing effect, caused clearly an infra-additive interaction. Furthermore, as another unexpected finding, the synergistic and remarkable weight-reducing effects of memantine and baclofen were found at doses that were lower than the doses sufficient to detect their known therapeutic efficacy in relevant mouse models related to their current indications.

- 10 We have also surprisingly found that the combination of memantine and baclofen exhibited infra-additive interaction in terms of side effects and resulted in improvement of the therapeutic index.

The present invention relates to the combination of memantine and baclofen active ingredients, wherein baclofen may also mean racemic baclofen, enantiomers and/or prodrugs
15 of baclofen.

The invention further relates to the pharmaceutical compositions comprising memantine and baclofen active ingredients.

The invention also relates to the use of combinations and compositions of memantine and baclofen active ingredients in methods for treating overweight, obesity or related conditions
20 or for achieving body weight loss.

Brief description of the figures

Figure 1 depicts the efficacy of memantine, baclofen and their combination in the mouse DIO test.

Figure 2 shows the magnitudes of the weight reducing effects of memantine, baclofen and
25 their combination in the mouse DIO test (pooled results of two studies).

Figure 3 shows the efficacy of phentermine, baclofen and their combination on the mouse diet-induced obesity test. The doses presented were administered per os twice daily.

Figure 4. shows the isobolographic analysis of the pharmacological interaction between memantine and baclofen in the rotarod test in mice.

30 Figure 5. shows the effect of memantine, baclofen and their combination on the horizontal motor activity of mice.

Detailed Description of the Invention

The present invention relates to the combination of memantine and baclofen active ingredients, wherein baclofen may also mean racemic baclofen, enantiomers and/or prodrugs of baclofen and to the use of such combinations in methods for treating overweight, obesity or related conditions or for achieving body weight loss, wherein memantine and baclofen are administered simultaneously or subsequently, preferably within a short period of time. The invention further relates to the pharmaceutical compositions comprising memantine and baclofen active ingredients and the use of such compositions in methods for treating overweight, obesity or related conditions or for achieving body weight loss. The treatment methods of the presented invention also mean a treatment regimen that is supplemented with other means such as dietary or life style modifications, dietary supplements, herbal or pharmaceutical remedies.

In course of our experiments, we have surprisingly found that the combination of memantine and baclofen cause a remarkable weight reduction even when applied at doses below their present human therapeutic dose. In addition, if a similar synergism is not found in their side effects, then the improvement of the side effect profile and therapeutic index can also be experienced by the combination of these drugs. We have proven that no synergy was present in terms of CNS side effects typical for baclofen, i.e. muscle weakness and dizziness, as measured by rotarod performance, when administered these drugs to mice at a dose combination that exerts an apparent synergistic effect in terms of weight reduction. Moreover, unexpectedly we observed that baclofen counteracted the locomotor activity-increasing effect of memantine, an effect that can be observed in mice after treatment with memantine and which is typical for NMDA antagonist compounds.

Based on the results of our experiments, the following key features of the new combination can be summarized:

- (1) A weight reduction higher than the acceptable threshold value proposed by the FDA might be reached using the combination of memantine and baclofen.
- (2) This efficacy can be reached at a dose of baclofen that is lower than its usual therapeutic dose or falls in the lower end of the recommended dose range according to current labeling (Summary of Product Characteristics). Accordingly the stipulated anti-obesity dose range for baclofen is 5-40 mg/day depending on the weight of the patient.
- (3) In the case of memantine a successful weight reducing effect can be reached at its usual therapeutic dose (20 mg/day) or at lower doses (2-20 mg/day).

(4) Due to the lower doses and/or to counteracting effects of the components concerning side effects, a better therapeutic window and side effect profile can be observed with combination of memantine and baclofen.

5 (5) In cases of morbid obesity that carries higher health risks and may need very high efficacy, slightly inferior side effect profile is acceptable in the risk/benefit evaluation. Therefore in such cases the combination of these compounds can be applied at doses in the upper region of their usual therapeutic dose range. Moreover, in accordance with the clinical practice, there may be a need to adjust doses to higher body weights in the case of extremely heavy patients (>120 kg). Therefore application of higher doses than the above mentioned
10 ones may be reasonable in certain cases, particularly in cases of morbid obesity (i.e. baclofen 20-160 mg, memantine 10-40 mg).

According to the present invention the combinations of memantine and baclofen active ingredients preferably contain memantine in the range of about 2 to about 40 mg/day and baclofen in the range of about 5 to about 160 mg/day. In a further preferred embodiment the
15 combination contains memantine in the range of about 2 to about 20 mg/day and baclofen in the range of about 5 to about 40 mg/day. In case of serious need the combination may more preferably contains memantine in the range of about 10 to about 40 mg/day and baclofen in the range of about 20 to about 160 mg/day.

The invention also relates to the pharmaceutical compositions comprising memantine and
20 baclofen combinations and pharmaceutically acceptable excipients.

Suitable routes of administration may, for example, include oral, rectal, transdermal administration or parenteral delivery. The pharmaceutical compositions of the invention can be formulated as liquids or solids, for example solutions, suspensions, emulsions, liposomes, granules, tablets, film-tablets or capsules.

25 The pharmaceutical compositions can be administered by variety of routes and dosage forms. The memantine and baclofen active ingredients can be formulated into a pharmaceutical composition either in combination or separately and the compositions can be administered in either single or multiple doses.

The dosage required to exert the therapeutic effect can vary within wide limits and will be
30 fitted to the individual requirements in each of the particular case, depending on the stage of the disease, the condition and the bodyweight of the patient to be treated, as well as the sensitivity of the patient against the active ingredient, route of administration and number of

daily treatments. The actual dose of the active ingredient to be used can safely be determined by the attending physician skilled in the art in the knowledge of the patient to be treated.

For the sake of a simple administration it is suitable if the pharmaceutical compositions comprise dosage units containing the amount of the active ingredient to be administered once, or a few multiples or a half, third or fourth part thereof. Such dosage units are e.g. tablets, which can be powdered with grooves promoting the halving or quartering of the tablet in order to exactly administer the required amount of the active ingredient.

The pharmaceutical compositions containing the active ingredients according to the present invention usually contain 3 to 200 mg of active ingredients meaning preferably 1 to 40 mg of memantine and 2 to 160 mg of baclofen in a single dosage unit. In a further preferred embodiment the composition contains 1 to 20 mg of memantine and 2 to 40 mg of baclofen in each dosage unit. Depending on the stage of the disease the compositions may more preferably contain 5 to 40 mg of memantine and 10 to 160 mg of baclofen in each dosage unit.

It is, of course possible that the amount of the active ingredient in some compositions or combinations exceeds the upper or lower limits defined above.

The pharmaceutical compositions of the present invention may be manufactured in a manner that is itself known, e.g., by means of conventional mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or tableting processes.

The aim of the pharmaceutical formulation procedure of the present invention is to develop a new weight-loss promoting, oral pharmaceutical composition containing the two active ingredients and to elaborate a procedure for the reproducible industrial production of the product assuring homogenous distribution of the two active ingredients in the composition and warranting the stability of the composition till the end of the expiration date, satisfying all the strict pharmaceutical regulatory, stability and safety demands. Through the suitable industrial procedures the active ingredients are formulated into capsules, tablets, filmtablets, capsules filled with pellets or tablets, filmtablets derived from pellets.

Pharmaceutical compositions for use in accordance with the present invention thus may be formulated in conventional manner using one or more physiologically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries which facilitate processing of the active compounds into preparations which can be used pharmaceutically. Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen. Any of the well-known techniques, carriers, and excipients may be used as suitable and as understood in the art.

The active ingredients can be mixed with for example lactose, cellulose, starch, sucrose, mannitol, sorbitol, calcium phosphate and calcium sulphate as commonly used diluents. The microcrystalline cellulose functions not only as a diluent; it has also some lubricant and disintegrant properties that make it beneficial. Calcium carboxymethyl amylopectin, sodium carboxymethyl amylopectin, croscarmellose sodium, polyvinylpyrrolidone, starches can be added among others as disintegrants; gelatin, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose and polyvidone can be used among others as binders; and other excipients can be added to modify the solubility and/or release of the active ingredients.

To the powder or granule mixture, if necessary, at any operational steps additional excipients e.g. colloidal silicon dioxide, talc, calcium stearate, glyceryl monostearate, magnesium stearate, polyethylene glycol, sodium stearyl fumarate, stearic acid and zinc stearate are added as lubricants or glidants and/or different colouring and/or flavouring agents and/or additives modifying the drug release can be used. The compressed tablets or filled capsules can be film or sugar-coated.

The above described ingredients and different routes of manufacture are merely representative. Other materials as well as processing techniques and the like well known in the art can also be used.

The combinations and compositions of the present invention are useful for achieving body weight loss and for the treatment of overweight, obesity or related conditions. Consequently the invention relates to the method of treatment of overweight and obesity in a mammal, particularly in human by administering an effective amount of memantine and baclofen. The combinations of memantine and baclofen are administered simultaneously or subsequently.

Studies and results substantiating the invention

Studying the efficacy on weight loss using mouse diet-induced obesity test

The experiments were performed using a diet-induced obesity (DIO) test. The DIO test is a widely accepted animal model of human obesity well mimicking the development and course of the disease, its comorbidities as well as its response to pharmacological medications (Hariri and Thibault Nutr. Res. Rev. 23:270-299 2010). Young (22-25 g) male C57Bl6 mice were fed with high-fat diet (e.g. D12492, Research Diets Inc., New Brunswick, NJ, USA), thus these animals became obese compared to mice kept on a control diet. The body weights of control and obese mice were 31.84 ± 0.89 and 45.74 ± 0.78 g, respectively, in the first experiment

(n=8 per group, mean $\pm$ SEM). These values were 30.47 ± 0.58 and 45.38 ± 0.61 g (n=20 per group) in the second experiment, and 27.61 ± 0.34 and 41.00 ± 0.91 (n=8 per group) in the third experiment (Study 2). Then the animals were assigned to different groups and treated with different vehicles or test compounds. Test compounds were dissolved in water and administered *per os* twice daily in a volume of 10 ml/kg of body weight. The animals were weighed daily during the experiments. The percent weight loss of each animal compared the baseline body weight was calculated at the end of the two-week-long experiment. The average percent weight change of the vehicle group was subtracted from the percent weight change of each animal, thus the vehicle-corrected weight loss was calculated. The statistical evaluation of results included descriptive statistics (mean and standard error). Furthermore, statistical significance of differences between groups was evaluated using one-way or factorial ANOVA test followed by Duncan's post-hoc test. Interactions between different treatments (i.e. combination of drugs) were evaluated using factorial ANOVA test.

Study 1

Studying the effects of 2.5 mg/kg memantine and 2 mg/kg baclofen separately and in combination, we found that memantine did not influence the body weight of treated animals compared to vehicle controls (body weight loss: 0.1 %). Baclofen caused a body weight loss of 3.2 %, which was statistically non-significant. In contrast, treatment with the combination of memantine and baclofen caused 8.7 % decrease in the body weight. The body weight loss of the group treated with the combination was statistically significantly higher ($p < 0.05$, one-way ANOVA and Duncan's post hoc test) than in the vehicle, memantine alone or baclofen alone groups (Figure 1). The doses shown in Figure 1 were administered *per os* twice daily. The results are shown as mean $\pm$ SE of percent vehicle-corrected weight loss. There were no statistical differences between the other three groups. (Number of animals: n = 8 per group, except the memantine group, where n = 7.)

These data suggested a striking synergistic effect. Therefore, we repeated the experiment with larger group sizes (n = 20 per group) in order to statistically assess the likelihood of this apparent synergy.

Synergy is considered to be statistically proven if the factorial ANOVA test with the two drug treatments as two factors indicates a significant interaction between the two factors (Slinker J. Mol. Cell. Cardiol. 30:723-731 1998). The null hypothesis of the interaction is that the two drugs exert their effect independently from each other, therefore these effects are summed up when the drugs are administered in combination (linear additivity). Rejection of the null hypothesis (significant interaction) means a significant difference between the sum of the

effect of the two drugs (administered alone) and the effect of the combination (contra- or supraadditivity, depending on the direction of deviation). If the data were obtained from more than one experiment, then the experimental tier makes a third factor in the statistical analysis. Therefore, the results of the first (small group size, $n=8$) and second ($n=20$) experiment were pooled in the final analysis and a factorial ANOVA was performed on these data with the following three factors: 1: memantine treatment; 2: baclofen treatment; 3: experimental tier. Pooling of the datasets from the two experiments is justified because the experimental tier as factor did not produce significant alteration either alone ($p=0.648$), or in interaction with any of the treatments (memantine x experiment: $p = 0.429$; baclofen x experiment: $p = 0.648$). In contrast, both memantine and baclofen treatments as factors showed a highly significant effect (memantine: $p = 0.010$; baclofen: $p<0.001$). The probability of the absence of interaction between memantine and baclofen treatments was $p=0.058$. This result confirms a strong, at least additive interplay between the effects of the two drugs, and also implies with a high probability (94.2 %) the potential presence of a supra-additive interplay (synergy) (Figure 2). The data in Figure 2 are presented as mean $\pm$ SE of percent vehicle-corrected weight loss. The statistical analysis of the synergistic interaction was performed using factorial ANOVA (Slinker J. Mol. Cell. Cardiol. 30:723-731 1998). Group sizes: $n=28$ per group (except the memantine group, where $n=27$), In this kind of graph (Figure 2), parallel lines would represent additivity, rightward divergent lines indicate synergistic interaction.

These experimental results indicate an apparent interaction whereby memantine alone does not exert a considerable weight-reducing effect but potentiates the weight reducing effect of baclofen. This interpretation was supported by the finding that weight loss of memantine-treated group did not differ significantly from the weight loss of vehicle-treated group either in the first experiment, or in the pooled dataset (first experiment: $p=0.957$, pooled dataset: $p=0.449$, Duncan's post hoc test). In contrast, when memantine was administered in combination with baclofen, it increased the effect of baclofen significantly, as the weight loss of the group receiving the combination was significantly higher than the weight loss of the group receiving baclofen alone (first experiment: $p=0.019$, pooled dataset: $p=0.005$, Duncan's post hoc test).

Study 2

We have also tested the combination of phentermine and baclofen. In the study investigating the effects of 2.5 mg/kg phentermine and 2 mg/kg baclofen, both drugs decreased the body weight moderately (by 5.4% and 3.6%, respectively). However, the body weight loss of animals receiving the combination of these drugs (4.9 %) did not exceed the body weight loss

caused by phentermine alone. There was no significant difference between the groups (including the vehicle group as well). Although the group sizes (n=8 per group) were relatively small, these results clearly showed an infra-additive interaction between the two drugs when applied in combination (Figure 3). Data in Figure 3 are presented as mean $\pm$ SE of percent vehicle-corrected weight loss.

In conclusion, studying the efficacy of combined treatments on weight loss showed that there is a synergistic (supra-additive) or at least additive interaction between memantine and baclofen in terms of their weight-reducing effect. On the other hand, it has also been shown that combining two drugs having moderate weight-reducing effects does not necessarily result in additive or synergistic interaction.

Studies on side effects in mice

Examination of rotarod performance impairing effects in mice

The rotarod test is a widely used simple and objective method to detect the side effects affecting motor function in rodents. This method is also capable for sensitive detection of a central muscle relaxant effect, which is a pharmacological feature of both memantine and baclofen (Farkas et al. J. Pharmacol. Toxicol. Methods 52:264-273 2005). However, other CNS side effects (e.g. sleepiness, disturbances in coordination) also impair rotarod performance. Therefore this method was used to assess liability of the combination memantine and baclofen to produce unwanted side effects.

Mice were placed on a rod rotating with a constant speed of 12rpm. After training, i.e. after habituation to the rotarod three times for 120 seconds on the previous day, the mice are usually able to run on the rod for 120 seconds without falling down. Immediately before the treatment with the test compounds, the mice were tested and only those able to stay on the rod for 120 seconds were involved to the experiment. Test compounds were dissolved in distilled water (vehicle) and administered orally to groups of ten male NMRI mice (20-24 g). One group was treated with vehicle in each experimental session. Dose-response relationships for memantine, baclofen and their combination were investigated in three separate experimental sessions. We calculated the mean latency to fall in each group and the percent change relative to the latency in the vehicle group. ED₅₀ values (effective doses causing 50 % failure rate) were calculated for each compound and treatment type using logistic regression in order to characterize the effect of the compounds. The statistical analysis of the latency to fall was

performed using ANOVA test followed by Duncan's post hoc test. In order to reveal whether the effect of the combination is higher than the effect of the compounds alone and also to clarify whether a supra-additive or infra-additive interaction is present, we performed an isobolographic analysis (Tallarida et al. Psychopharmacology (Berlin) 133:378-382 1997).

5 The results are presented in Table 1 and Figure 4.

TABLE 1

<u>The time to falling (mean and SE) in the rotarod test</u>					
Memantine [mg/kg]	0	5	10	20	
Mean latency to fall (sec)	120	112.7	96.3	41.8**	
SE	0.0	7.3	12.5	10.1	
Baclofen [mg/kg]	0	5	10	20	
Mean latency to fall (sec)	118.1	106.7	94.2	53.7**	
SE	2	9	12.4	13.5	
Memantin [mg/kg]	0	2.5	5	10	20
+Baclofen [mg/kg]	0	2	4	8	16
Mean latency to fall (sec)	120	120	106.9	85.8**	7.6**
SE	0	0	9.1	12.7	0.9

All latency values presented in Table 1 show means (and SE – standard error of mean) from 10 animals. The dose “0” stands for the group receiving only vehicle (distilled water).
 10 Measurements were performed 60 minutes after treatment. **: $p < 0.01$ (ANOVA followed by Dunnett's post hoc test; no asterisks: $p > 0.05$).

Memantine at a dose of 20mg/kg significantly decreased the latency to fall compared to the vehicle group. However, the doses of 5 and 10mg/kg did not significantly decrease the latency to fall. The ED_{50} for memantine was 16.1 ± 1.7 mg/kg (mean $\pm$ SE). Baclofen caused a
 15 significant effect also only at the dose of 20 mg/kg and its ED_{50} (18.3 ± 3.3 mg/kg) was comparable to that of memantine. In the case of groups treated with one of the four 1.25 : 1 fixed dose-ratio (1.25 : 1) combinations of memantine and baclofen, the two highest doses (memantine and baclofen: 10 and 8; 20 and 16 mg/kg, respectively) caused significant effect.

The calculated ED₅₀ of the combination was 21.6±1.5 mg/kg (in terms of summed equieffective doses), which was significantly higher than the theoretical ED₅₀ (17.0±1.7mg/kg) calculated assuming additivity (Figure 4).

It was concluded that the dose of baclofen that provided an efficient weight reducing effect in the mouse DIO test in combination with memantine (2 mg/kg/treatment) is below the dose that is eliciting muscle relaxation or other side-effects. Moreover, the dose combination showing synergy or additivity in terms of body weight reducing effects does not show synergy but an infra-additive interaction in terms of motor side effects.

Studying the effect on spontaneous motor activity of mice

NMDA receptor antagonists are known to cause dose-dependent behavioral activation in rodents, which is manifested in increased locomotor activity (Sukhanov et al. Behav. Pharmacol. 15:263-271 2004). This behavior may correspond to side effects observed in the clinical practice, such as agitation and restlessness, which are rarely seen with memantine. We have studied the modulating effect of baclofen on the locomotor activity increasing effect of memantine when administered to mice in combination. Groups of male C57Bl6J mice (25-32 g; Wobe-Harlan, Hungary; 8-10 mice/group) were treated orally with 2 mg/kg baclofen, 2.5 mg/kg memantine or their combination or vehicle (distilled water) twice daily during the light phase of diurnal light-dark cycle. After one day of habituation, the activity of the animals was recorded continuously for 24 hours on the first and 14th day of treatment using an automated behavioral activity measurement system (LABORAS, Metris, Netherlands).. However, only the data from the light phase (12 hours) are shown. The animals were housed individually during the whole experiment in their home cages, which enabled the activity recording as well. The mechanical vibrations and gravity related static signals evoked by the movement of the animals were transformed to an electrical signal by the system, and these recorded signals were evaluated off-line by a computer algorithm (Quinn et al. J. Neurosci. Methods 130:83-92 2003). The behavior of the mice was categorized by the software as locomotor activity, immobility, climbing and grooming. Figure 5 shows the mean and SEM of time spent with horizontal motor activity during the 12-hour light phase. Statistical analysis was performed using ANOVA followed by Tukey's post hoc test. The statistical significance of effects of drug treatments was calculated compared to vehicle and also compared to other drug-treated groups.

Studying the effects of 2.5 mg/kg memantine and 2 mg/kg baclofen alone and in combination, memantine statistically significantly ($p < 0.05$) increased the horizontal motor activity on the

14th day of treatment (an effect that is typical for NMDA antagonists). This effect of memantine did not reach statistical significance on the first day. In contrast, neither baclofen alone, nor the combination altered the motor activity either on the first or on the 14th day of treatment (Figure 5).

- 5 In conclusion, the dose-combination showing a synergistic effect in terms of weight reduction does not show a synergistic effect in terms of side effects related to spontaneous motor activity. On the contrary, baclofen apparently attenuated the locomotor activity increasing effect of memantine.

Claims

1. Combination of memantine and baclofen active ingredients.
2. The combination of Claim 1 for the treatment of overweight and obesity.
- 5 3. The combination according to Claim 1 or Claim 2, wherein the therapeutically effective amount of memantine is in the range of about 2 to about 40 mg/day and the therapeutically effective amount of baclofen is in the range of about 5 to about 160 mg/day.
4. The combination according to any of Claims 1-3, wherein the therapeutically effective amount of memantine is in the range of about 10 to about 40 mg/day and the therapeutically
10 effective amount of baclofen is in the range of about 20 to about 160 mg/day.
5. The combination according to any of Claims 1-3, wherein the therapeutically effective amount of memantine is in the range of about 2 to about 20 mg/day and the therapeutically effective amount of baclofen is in the range of about 5 to about 40 mg/day.
6. A pharmaceutical composition comprising the combination of Claim 1 and
15 pharmaceutically acceptable excipients.
7. The composition of Claim 6 for use in the treatment of overweight and obesity.
8. The composition according to Claim 6 or Claim 7, which contains about 1 to 40 mg of memantine and about 2 to 160 mg of baclofen in each dosage unit.
9. The composition according to any of Claims 6-8, wherein the composition contains about
20 5 to 40 mg of memantine and about 10 to 160 mg of baclofen in each dosage unit.
10. The composition according to any of Claims 6-8, wherein the composition contains about 1 to 20 mg of memantine and about 2 to 40 mg of baclofen in each dosage unit.
11. Method of treatment of overweight and obesity in a mammal, particularly in human characterized by administering the therapeutically effective amount of memantine and
25 baclofen in combination simultaneously or subsequently to the mammal to be treated.
12. The method according to Claim 11, wherein the therapeutically effective amount of memantine is in the range of about 2 to about 40 mg/day and the therapeutically effective amount of baclofen is in the range of about 5 to about 160 mg/day.

13. The method according to Claim 11 or Claim 12, wherein the therapeutically effective amount of memantine is in the range of about 10 to about 40 mg/day and the therapeutically effective amount of baclofen is in the range of about 20 to about 160 mg/day.
14. The method according to Claim 11 or Claim 12, wherein the therapeutically effective amount of memantine is in the range of about 2 to about 20 mg/day and the therapeutically effective amount of baclofen is in the range of about 5 to about 40 mg/day.
15. Method of treatment according to Claims 11-14 characterized by administering the pharmaceutical composition according to Claim 6 to the subject to be treated.
16. The method according to Claim 15, wherein the pharmaceutical composition contains memantine in the range of about 1 to about 40 mg in each dosage unit and baclofen in the range of about 2 to about 160 mg in each dosage unit.
17. The method according to Claim 15 or Claim 16, wherein the pharmaceutical composition contains memantine in the range of about 5 to about 40 mg in each dosage unit and baclofen in the range of about 10 to about 160 mg in each dosage unit.
18. The method according to Claim 15 or Claim 16, wherein the pharmaceutical composition contains memantine in the range of about 1 to about 20 mg in each dosage unit and baclofen in the range of about 2 to about 40 mg in each dosage unit.

1/5

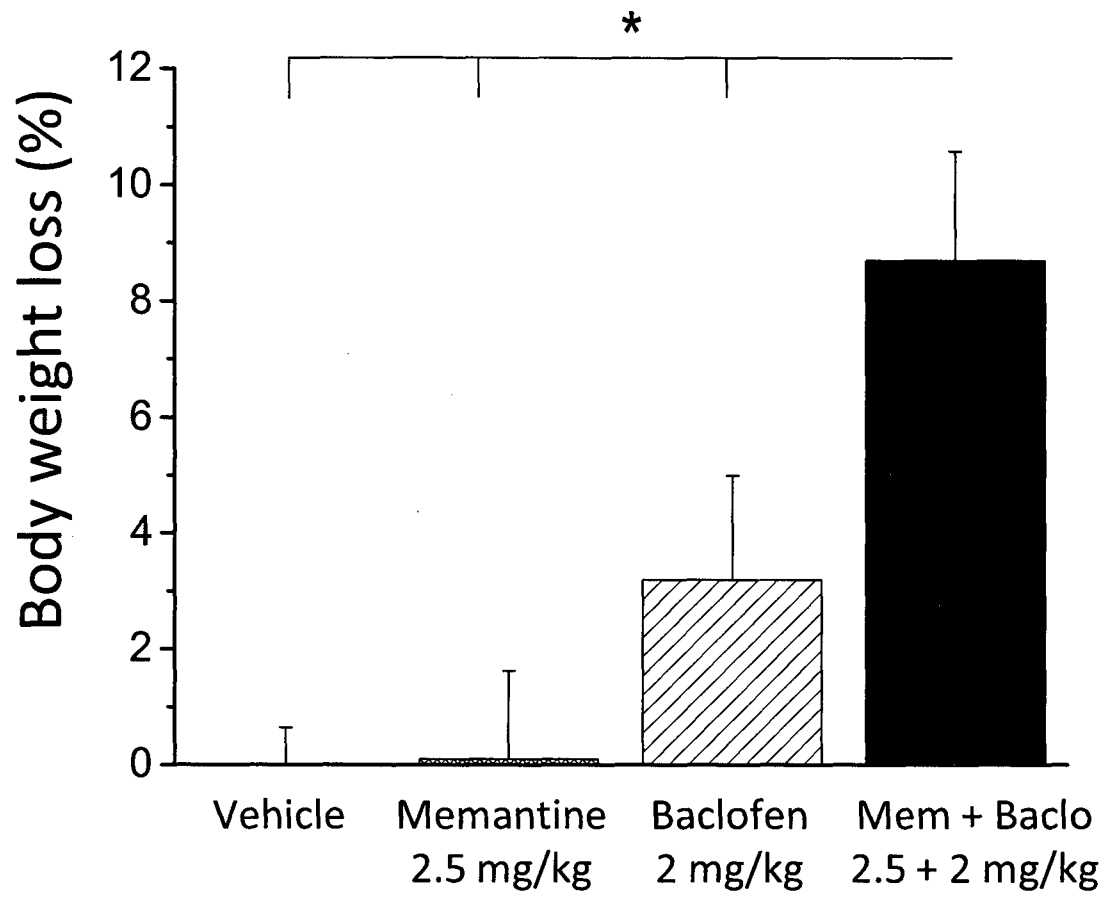


Figure 1

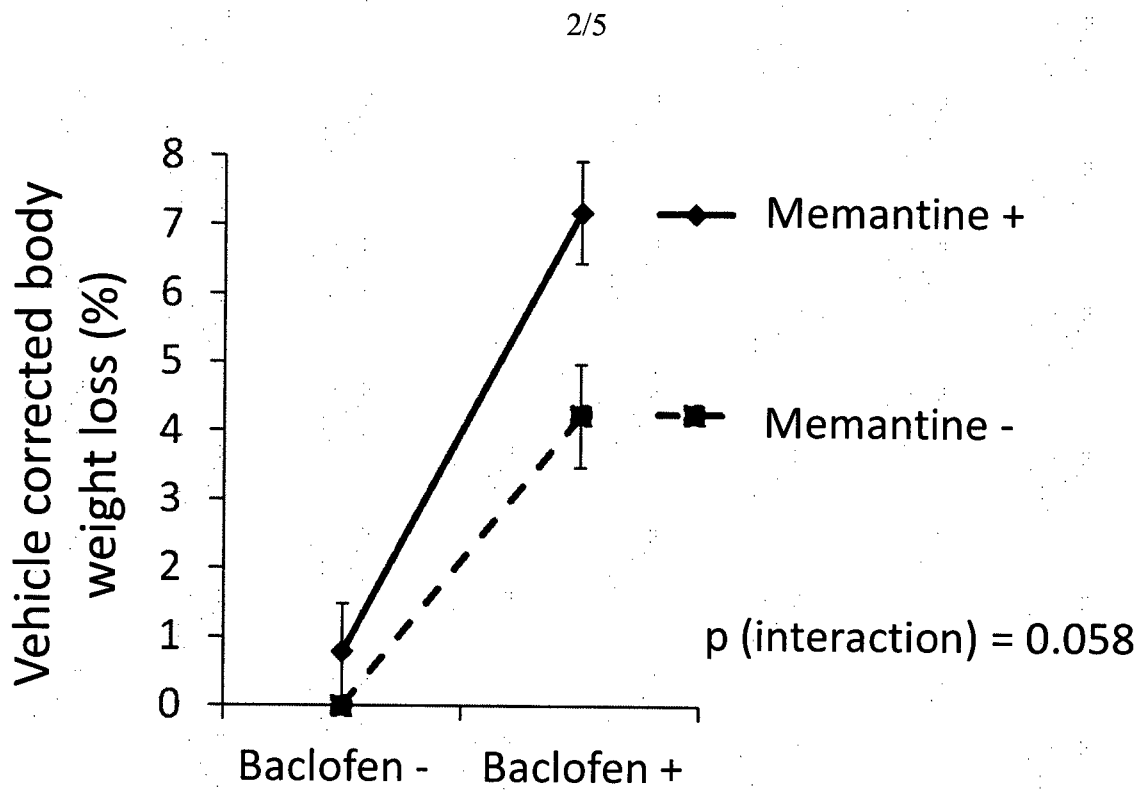


Figure 2

3/5

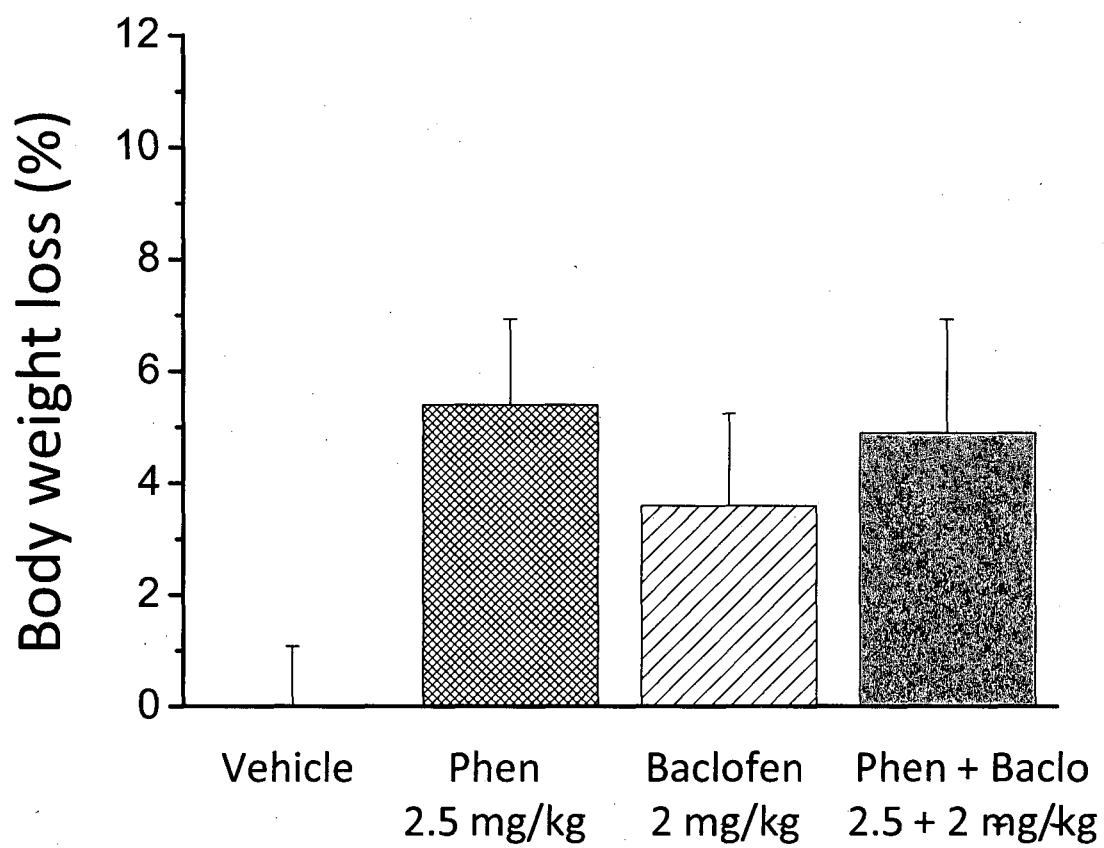
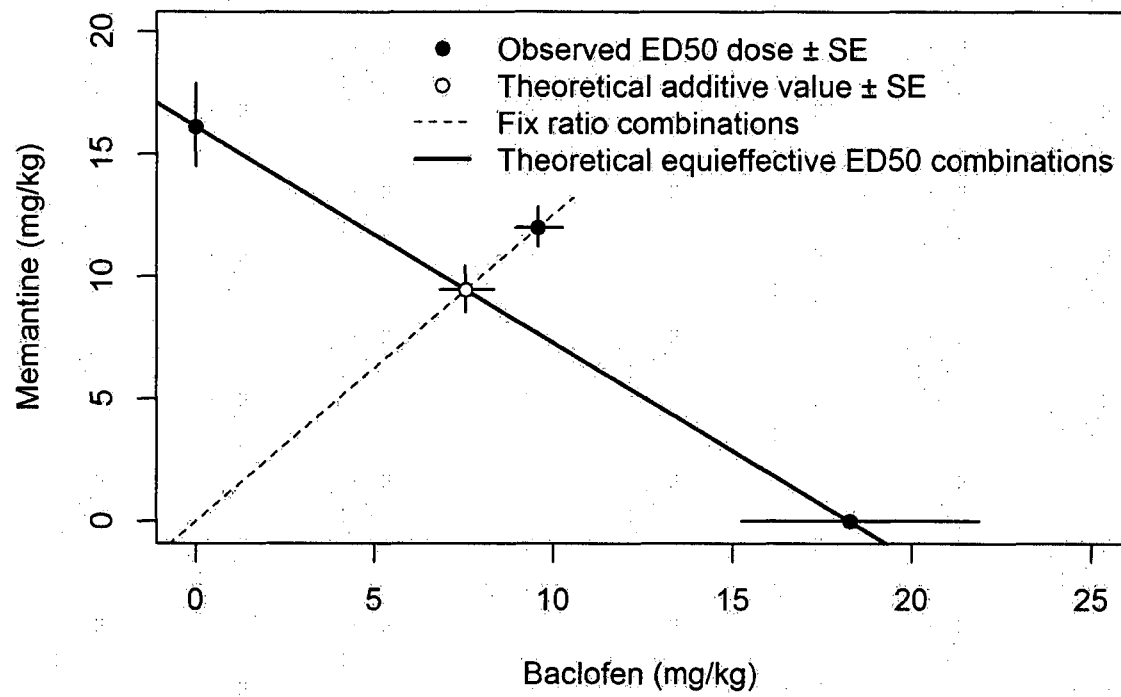


Figure 3

4/5

**Figure 4**

5/5

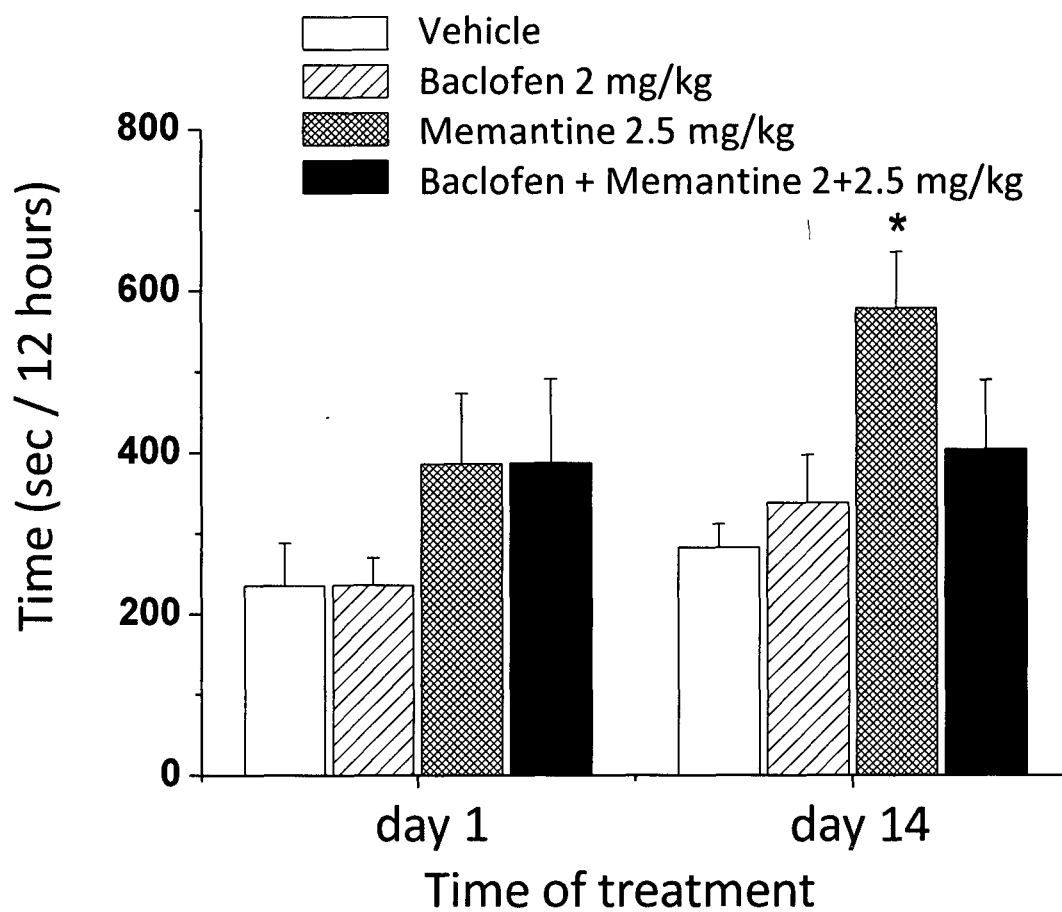


Figure 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/HU2012/000119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/13 A61K31/195 A61P3/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 2 058 008 A1 (UNIV NAGOYA NAT UNIV CORP [JP]) 13 May 2009 (2009-05-13) claims; examples	1-18
Y	PIOTR POPIK ET AL: "Memantine reduces consumption of highly palatable food in a rat model of binge eating", AMINO ACIDS ; THE FORUM FOR AMINO ACID AND PROTEIN RESEARCH, SPRINGER-VERLAG, VI, vol. 40, no. 2, 23 June 2010 (2010-06-23), pages 477-485, XP019873224, ISSN: 1438-2199, DOI: 10.1007/S00726-010-0659-3 discussion	1-18
Y	US 2004/102525 A1 (KOZACHUK WALTER E [US]) 27 May 2004 (2004-05-27) paragraph [0224] - paragraph [0230]	1-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 2012

Date of mailing of the international search report

08/01/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Venturini, Francesca

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/HU2012/000119

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2058008 A1	13-05-2009	EP 2058008 A1	13-05-2009
		US 2010197789 A1	05-08-2010
		WO 2008018275 A1	14-02-2008

US 2004102525 A1	27-05-2004	US 2004102525 A1	27-05-2004
		US 2010076075 A1	25-03-2010

Combinación terapéutica de memantina y baclofeno y composición farmacéutica que los contiene

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la combinación de memantina y el ingrediente activo baclofeno, en la que baclofeno también puede significar baclofeno racémico, enantiómeros y/o profármacos de baclofeno. La invención también se refiere al uso de tales combinaciones en métodos para el tratamiento del sobrepeso, obesidad o enfermedades relacionadas o para lograr una pérdida de peso corporal, en la que la memantina y el baclofeno se administran simultánea o posteriormente, preferiblemente dentro de un corto período de tiempo. La invención se refiere además a las composiciones farmacéuticas que comprenden memantina y el ingrediente activo baclofeno y el uso de tales composiciones en métodos para el tratamiento del sobrepeso, obesidad o enfermedades relacionadas o para lograr una pérdida de peso corporal. Los métodos de tratamiento de la invención presentada también significan un régimen de tratamiento que se complementa con otros medios tales como modificaciones del estilo de vida o la dieta, suplementos dietéticos, hierbas medicinales o farmacéuticos.

Antecedentes de la invención

El sobrepeso y la obesidad son problemas de salud pública que están creciendo en el mundo moderno. En la práctica médica, el sobrepeso se define como un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m², mientras que la obesidad como un IMC > 30 kg/m². A partir de 2011, la prevalencia de la obesidad aumentó más del doble en comparación con 1980 (hoja informativa de la OMS N° 311, 2011); <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>). En la mayoría de las partes del mundo la prevalencia del sobrepeso y la obesidad crece progresivamente (Europa, EE.UU., Medio Oriente y Asia). De acuerdo con la estimación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2008, la prevalencia mundial de sobrepeso y obesidad fueron de 1.5 billones y 500 millones, respectivamente. Tanto el sobrepeso como la obesidad, a saber, la masa corporal incrementada más allá de los límites saludables, aumentan el riesgo de varias enfermedades en una forma dependiente de la gravedad. En esta descripción, la obesidad en adelante representa ambas categorías de sobrepeso y obesidad. La obesidad es un factor conocido de riesgo para varias enfermedades y condiciones médicas, tales como la diabetes, resistencia a la insulina, síndrome

metabólico, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, derrame cerebral, enfermedades de las vías biliares, tales como la colecistitis y cálculos biliares, artrosis, alteraciones ortopédicas, disnea, apnea respiratoria, quistes ováricos, tumores malignos, tales como tumores mamarios, de próstata y de colon, complicaciones anestésicas, ardor de estómago, varicosidades venosas, infecciones y eczema (Kopelman *Naturaleza* 404:635-643 2000; Rissanen et al *BMJ* 301:835-837 1990). La obesidad también tiene un efecto negativo sobre la esperanza de vida, y junto con el tabaquismo, la hipertensión y la hipercolesterolemia, es uno de los principales factores de riesgo de varias enfermedades crónicas (James, *Cuantificación Comparativa de Riesgos Sanitarios Globales y Carga Regional de Enfermedades Atribuibles a los Principales Factores de Riesgos Seleccionados*, Capítulo 8, OMS, Ginebra, 2004).

El sobrepeso y la obesidad es el quinto factor de riesgo de mortalidad a nivel mundial. Al menos 2.8 millones de adultos mueren cada año como consecuencia del sobrepeso o la obesidad (Hoja descriptiva de la OMS N° 311, 2011). La necesidad médica para la pérdida de peso en las personas obesas es subrayada por el hecho de que una pérdida de peso tan pequeña como 5% a largo plazo es capaz de mejorar significativamente las tasas de morbilidad cardiovascular y mortalidad (Goldstein, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 16:397-415 1992). Por lo tanto, existe una enorme necesidad médica no satisfecha para el tratamiento de la obesidad y las condiciones co-mórbidas relacionadas.

Se sabe que la obesidad puede ser aliviada con una rigurosa dieta baja en calorías y ejercicio. Sin embargo, de acuerdo a la experiencia médica, este tipo de modificaciones de estilo de vida no son eficaces a largo plazo y tienen una utilidad limitada en algunas poblaciones de pacientes (Powell et al *Am. Psychol* 62:234-246 2007; Sahoo, *Obesity Drug Markets in the US and EU: Analysis of product pipelines and the competitive environment*. Business Insights Ltd., 2008). Por lo tanto, existe una gran demanda pública de farmacoterapias que pueden apoyar la dieta hipocalórica y puedan mejorar la eficacia de las modificaciones del comportamiento (Witkamp *Pharm. Res.* 28:1792-1818 2011).

El progreso de la obesidad es multifactorial, pero al final siempre se manifiesta como deterioro en la regulación de la ingesta y el gasto energético. Aunque el cuerpo humano tiene como objetivo mantener su peso, un aumento de peso moderado junto con el envejecimiento puede ser considerado como un proceso fisiológico normal. Sin embargo, en las sociedades modernas con varios factores ambientales, como el estilo de

vida sedentario y la fácil disponibilidad de alimentos ricos en energía, afectan severamente el control homeostático normal de peso corporal, que conducen a un mayor almacenamiento de grasa corporal (Bessesen *Physiol. Behav.* 104:599-607 2011). En consecuencia, las farmacoterapias contra la obesidad están dirigidas reducir la energía no utilizada mediante (1) la reducción de la absorción de energía, (2) la reducción del hambre/saciedad creciente, lo que reduce el consumo de energía, o (3) el aumento de la utilización de la energía almacenada (Witkamp *Pharm. Res.* 28:1792-1818 2011). Fuera de estas tres opciones farmacoterapéuticas, las tres últimas se puede lograr mediante el uso de fármacos que actúan en el sistema nervioso central (SNC).

Algunas regiones del CNS desempeñan un papel crucial en la regulación de la ingesta de energía, consumo de energía y el metabolismo. Por ejemplo, un centro integrador principal es el hipotálamo (Gao et al. *Annu. Rev. Neurosci.* 30:367-398 2007). Más de 50 neurotransmisores se han identificado en el hipotálamo, los cuales desempeñan un papel probado o potencial en la regulación de la homeostasis energética. Los neurotransmisores que están implicados en la regulación de la homeostasis energética proporcionan blancos potenciales para tratamientos farmacológicos contra la obesidad. Sin embargo, puesto que el desarrollo de la obesidad y la regulación de la ingesta de alimentos y la homeostasis de energía se ven afectados por diversas vías centrales y periféricas - algunas de las cuales son propensas a rápida adaptación y resistencia - dirigir el blanco hacia sólo una vía difícilmente puede proporcionar una farmacoterapia eficaz (Aronne et al. *Expert Opin. Emerg Drugs* 16:587-596 2011). En consecuencia, dirigir el blanco hacia más vías - por ejemplo, mediante la co-administración de forma simultánea más de una droga - podría ser necesario para alcanzar un efecto terapéutico óptimo. No obstante, pueden ocurrir interacciones impredecibles cuando se usan terapias de combinación, especialmente si los mecanismos del sistema nervioso central están involucrados. Estas interacciones pueden ir desde la interacción antagónica a través de un efecto aditivo hasta la interacción supra-aditiva (sinergia).

Alcanzar la eficacia suficiente es un requisito fundamental en cuanto a la utilidad terapéutica. A saber, si la eficacia de un tratamiento farmacológico contra la obesidad no alcanza un cierto límite, las agencias de licencias de fármacos (Administración de Fármacos y Alimentos, FDA de los EE.UU. o la Agencia Europea de Fármacos, EMA en Europa) no otorgarían la aprobación para el fármaco. De acuerdo con las directrices actuales de la FDA, el criterio de valoración principal de eficacia promedio requerido es la pérdida de peso del 5% (frente al grupo tratado con placebo) en 1 año, mientras que el

criterio de valoración principal de eficacia categórico requiere que al menos el 35% de la población tratada debe perder más de 5% del peso corporal (en comparación con el grupo tratado con placebo) (Guía para las industrias que desarrollan productos para el control de peso. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU., FDA (2007)). La pérdida de peso mínimo deseable especificado por EMA es aún mayor: 10% (Directriz sobre la evaluación clínica de los fármacos utilizados en el control de peso EMA (2008)).

Sin embargo, no es suficiente para un fármaco contra la obesidad ser suficientemente eficaz. Además, los organismos de reglamentación farmacéutica establecen estándares muy altos de seguridad para este tipo de fármacos. Por lo tanto, tales fármacos deben estar sustancialmente desprovistos de efectos secundarios a las dosis terapéuticas. A pesar que la terapia anti-obesidad eficiente puede requerir fármacos de acción central, al momento de escribir esta solicitud no existen fármacos aprobados en el mercado que estén indicados para su uso a largo plazo. Esta falta de fármacos del SNC es al menos en parte debido a los altos estándares de seguridad y tolerabilidad. El tratamiento contra la obesidad aprobado sólo para su uso a largo plazo es un fármaco que no actúa a nivel de SNC, orlistat, que bloquea la digestión y posterior absorción de la grasa alimentaria. Sin embargo, la eficacia de orlistat es bastante menos de lo deseable y su amplio uso también está limitado por los efectos secundarios gastrointestinales problemáticos (Filippatos et al. *Drogas Saf.* 31:53-65 2008). Lograr un índice terapéutico suficiente, es decir, una buena separación del efecto eficaz del efecto secundario provocado por la dosis, es una tarea particularmente difícil con los fármacos del SNC. Dos fármacos del SNC, rimonabant y sibutramina fueron retirados recientemente del mercado debido a los efectos secundarios no deseados (Kennett et al. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 97:63-83 2010). En consecuencia, el logro de una eficacia adecuada y ausencia suficiente de efectos secundarios, y por tanto, una buena tolerabilidad y seguridad, son temas críticos y desafiantes en la farmacoterapia de la obesidad. En otro aspecto, la separación adecuada entre las dosis a la que se consigue la eficacia y los efectos secundarios también es un criterio esencial para satisfacer las exigencias de la buena tolerabilidad y seguridad.

Los pacientes severamente obesos ($IMC > 35-40$) con condiciones de comorbilidad (por ejemplo, diabetes, hipertensión) que no responden a la dieta y a la farmacoterapia son tratados en algunos países mediante intervenciones quirúrgicas gastrointestinales,

llamadas cirugías bariátricas (Powell et al Am. Psychol 62: 234-246 2007). Sin embargo, este tipo de intervenciones quirúrgicas conllevan riesgos considerables, incluyendo mortalidad, efectos secundarios postoperatorios graves y alta tasa de complicaciones postoperatorias (Encinosa et al. Med. Care 44:706-712 2006). A pesar de los riesgos sustanciales, la población con obesidad severa aún puede beneficiarse de los tratamientos quirúrgicos, debido a la alta incidencia de comorbilidades relacionadas con la obesidad en la esperanza de vida y en la calidad de vida. Por lo tanto, es una suposición razonable que una farmacoterapia a futuro que proporcione una alta eficacia cercana a la de la cirugía, es decir, 20-25% de pérdida de peso corporal (Bueter et al. Obes. Facts 2:325-331 2009) junto con menos riesgos y efectos secundarios, podría ofrecer una mejor opción de tratamiento para los pacientes con obesidad severa.

Recientemente, se observó después, que varios fármacos - que fueron desarrollados originalmente para tratar otras enfermedades - tienen algunos efectos de reducción de peso corporal en los seres humanos a sus dosis terapéuticas habituales (por ejemplo, la zonisamida, topiramato, bupropión, naltrexona (Kennett et al Pharmacol Biochem. Behav. 97:63-83 2010); atomoxetina (Gadde et al Int. J. Obes (Lond) 30:1138-1142 2006); baclofeno (Arima et al Intern Med 49:2043-2047 2010); betahistina (Barak et al Int. J. Obes (Lond) 32:1559-1565 2008); duloxetina (Guerdjikova et al Int. J. Eat. Disord Epub encabezado de impresión 2011); fluoxetina (Serretti et. al J. Clin Psychiatry 71:1259-1272 2010); memantina (Econ Hum Biol Hermanussen et al 3:329-337 2005); metilfenidato (Leddy et al Obes Res 12:224-232 2004); sertralina (Serretti y otros, J. Clin Psychiatry 71:1259-1272 2010); venlafaxina (Malhotra et al, J. Clin Psychiatry 63:802-806 2002) Por otro lado, estos fármacos generalmente tienen una eficacia modesta, por lo general por debajo del 5% de pérdida de peso corporal en comparación con el placebo o la línea de base. Además, también es cuestionable si su perfil de efectos secundarios sería aceptable en vista de las altas barreras de seguridad regulatoria en la indicación de la obesidad.

También se ha conocido desde hace mucho tiempo que las anfetaminas y drogas similares (por ejemplo, fentermina, dietilpropión, fendimetrazina, fenilpropanolamina, mazindol) tienen efectos anti-obesidad. Sin embargo, la mayoría de estos tipos de fármacos habían sido retirados del mercado, debido a los riesgos cardiovasculares, potencial de abuso y efectos secundarios psicoestimulantes (Ioannides-Demos et al. Drug Saf. 29:277-302, 2006). Su utilidad terapéutica también está limitada por su responsabilidad en el desarrollo de tolerancia, lo que conduce a la atenuación o al cese

de la eficacia con el tiempo durante el tratamiento a largo plazo. Por lo tanto, la autorización de comercialización de la mayoría de estos compuestos ha sido retirada y los pocos compuestos similares a las anfetaminas comercialmente todavía disponibles, como la fentermina en los EE.UU., sólo están permitidas para el tratamiento a corto plazo (Kennett et al. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 97:63-83 2010).

En resumen, existen varios fármacos con una débil actividad contra la obesidad, que son insuficientemente eficaces o que tienen perfiles de efectos secundarios inaceptables cuando se administran solos. Sin embargo, no es absolutamente obvio qué combinaciones de fármacos resultan en una adición real de los efectos (interacción aditiva) y qué combinaciones no conducen a tal adición (interacción infra-aditiva). Además, es mucho menos evidente qué combinaciones de fármacos exhiban una eficacia aún mayor de lo que cabría esperar de la suma sencilla (es decir, interacción supra-aditivo o sinergia) en términos de la acción deseada. Asimismo, no es obvio si los componentes de las combinaciones potenciarán o reducirán los efectos secundarios de cada uno o, en última instancia, la combinación que tendrá mejor o peor perfil de efectos secundarios y el índice terapéutico de los componentes solos. En el caso de la acción sinérgica de la acción deseada, también es cuestionable si la sinergia se refiere también a los efectos secundarios. Como cuestión de hecho, la sinergia tanto para los efectos principales como para los efectos secundarios no produciría un índice terapéutico mejorado. Por lo tanto, no es obvio en absoluto si la combinación de dos fármacos con efectos anti-obesidad conocidos rinden una combinación que es favorable en términos de utilidad terapéutica y beneficios en comparación con el uso individual de cada uno de sus componentes.

El baclofeno se ha utilizado durante mucho tiempo como un fármaco relajante muscular de acción central. Su acción farmacológica primaria es un efecto agonista sobre los receptores del ácido de tipo B-gamma-aminobutírico (GABA-B) (Davidoff, *Ann. Neurol.* 17:107-116 1985). El fármaco que se usa en la práctica médica es una mezcla racémica de los enantiómeros levógiros (S-) y dextrógiros (R). Su forma oral se usa para aliviar la espasticidad asociada a lesiones relacionadas con los trastornos del sistema nervioso central que provocan un aumento de tono muscular que se llama “espasticidad”. Su efecto secundario más común es la debilidad muscular debido a la relajación muscular exagerada, por lo que su índice terapéutico es más bien estrecho. Además, la somnolencia y los mareos también son efectos secundarios comunes del baclofeno. Por lo tanto, para lograr una eficacia antiespástica pero un nivel de dosis

individual bien tolerable, es recomendable la valoración de la dosis individual. Las dosis terapéuticas eficaces de baclofeno oral para el tratamiento de la espasticidad caen típicamente en el rango de 30-80 mg/día (Darío et al. *Drug Saf* 27:799-818 2004). Al igual que en los seres humanos, la dosis que causa el efecto anti-espástico y el efecto secundario motor también se superponen en ratones (Farkas et al. *J. Pharmacol. Toxicol Methods* 52:264-273 2005).

Se sabe que el baclofeno disminuye la ingesta de alimentos y el peso corporal en ratones obesos inducidos por la dieta. Ambos enantiómeros de baclofeno tuvieron efectos de reducción del peso corporal, sin embargo, el enantiómero R fue más eficaz (Sato et al. *FEBS Lett.* 581:4857-4864 2007). El efecto moderado de baclofeno sobre el peso corporal también se ha demostrado en un pequeño estudio en seres humanos (10 pacientes obesos), en el que el baclofeno se administró a la dosis de 30 mg/día, comenzando con una fase de 10 días de incremento gradual de dosis y una duración de 12 semanas. El estudio mostró un 1.7% de pérdida media de peso corporal. De los 10 participantes, sólo uno había perdido más del 5% del peso corporal (Arima et al. *Intern. Med.* 49:2043-2047 2010). Estos datos limitados sugieren que el tratamiento de baclofeno solo a las dosis bien toleradas no cumplirían los criterios de eficacia mínima de las agencias reguladoras de fármacos. Se sabe, por ejemplo, que la lorcaserina, un nuevo fármaco candidato, el cual fue llamado por la FDA (en su "carta de respuesta completa" de 2010) como teniendo "una eficacia marginal", causó la pérdida de peso de 3.5-4% a las 12 semanas y el 5.8% después del tratamiento con 1 año de duración con respecto a la línea base. Por lo tanto, el efecto de disminución de peso corporal de menos de 2% de baclofeno 30 mg/día en 12 semanas puede ser considerado como submarginal. Hay otro estudio de baclofeno en humanos que se refiere al efecto de reducción de la ingesta de alimentos de baclofeno, sin embargo ese estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia anti-obesidad. Broft y sus colaboradores (Broft et al. *Int. J. Eat. Disord.* 40:687-691 2007) investigaron los efectos de baclofeno en atracones de comida en siete mujeres participantes. El trastorno por atracón no es equivalente con la obesidad, y de los 7 pacientes sólo 2 eran obesos (IMC>30 kg/m²) y 1 tenía sobrepeso (IMC>25 kg/m²). En esta investigación, no hubo cambios significativos en el peso corporal (0.9 kg de incremento de peso corporal en 10 semanas), sino que sólo se redujeron las ansias por la comida y el número de atracones por baclofeno. La dosis específica de baclofeno fue de 60 mg/día y el efecto secundario más común fue la sedación. Por lo tanto, estos datos indican que el baclofeno tiene algunos efectos

moderados en la reducción del apetito pero este efecto por sí solo no es suficiente para causar una pérdida de peso corporal clínicamente significativa a las dosis asociadas con los efectos secundarios o al menos con un perfil de efectos secundarios tolerables.

Memantina ha sido un fármaco aprobado por un tiempo bastante largo. Inicialmente (en 1978) entró en el mercado en Alemania para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la espasticidad y otros trastornos neurológicos. Más tarde, se encontró que memantina bloquea los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) de una manera no competitiva (Bormann, *Eur. J. Pharmacol.* 166:591-592 1989), muestra efectos neuroprotectores y también es eficaz en la prevención de daños cognitivos e histológicos en modelos preclínicos de la enfermedad de Alzheimer (Parsons et al. *Neuropharmacology* 38:735-767 1999); Rammes et al. *Curr. Neuropharmacol.* 6:55-78 2008); Rammes et al. *Curr. Neuropharmacol.* 6:55-78 2008). Luego su eficacia se demostró también en ensayos clínicos de demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer (Raina et al. *Ann. Intern. Med.* 148:379-397 2008). Actualmente la memantina es un fármaco aprobado y ampliamente utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Su dosis terapéutica en general es de 20 mg/día en la práctica clínica, que debe ser alcanzado sólo por un aumento gradual de dosis. Su ventana terapéutica es estrecha y los efectos secundarios típicos de los antagonistas de NMDA, tales como inquietud, confusión, o más seriamente, alucinación, pueden ocurrir en caso de aumentos de dosis demasiado rápidos o administración de dosis más altas. Sin embargo, los efectos secundarios de la memantina son raros cuando se administra de acuerdo con el régimen de dosificación recomendado: agitación (1.3%), náuseas (0.9%), vértigo (0.8%), cansancio (0.4%) (Mobius et al. *Drugs of Today* 40.: 685-695 2004). Es difícil determinar qué dosis en los experimentos con animales corresponde a la dosis terapéutica humana. Sin embargo, el rango de dosis anti-Alzheimer eficaz de memantina en ratones puede ser estimado en 5-30 mg/kg/día con la administración oral en base a los datos de concentración plasmática y los efectos cognitivos y neurohistológicos en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer (Dong et al. *Neuropsychopharmacology* 33:3226-3236 2008); Minkeviciene et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 311:677-682 2004); Rammes et al. *Curr. Neuropharmacol.* 6:55-78 2008).

En un ensayo clínico abierto en 5 pacientes mujeres obesas (Hermanussen et al. *Econ. Hum. Biol.* 3:329-337 2005), la memantina, se encontró que dosis superiores a la dosis terapéutica habitual (20-30 mg/día con ajustes de dosis si es necesario) disminuyen el apetito, el número de episodios de atracones de ingesta y el peso corporal. Sin embargo, la relevancia de esta observación con respecto a la evaluación de la utilidad para el tratamiento contra la obesidad es muy limitada, ya que todos menos uno de estos

pacientes fueron tratados sólo por un corto período de tiempo (21 días o menos). Algunos pacientes experimentaron mareos durante el tratamiento. En un estudio abierto más extendido, donde se administró memantina a 16 pacientes obesos, pacientes comedores compulsivos de acuerdo con el régimen de dosis recomendado en la etiqueta (es decir, la dosis se aumentó gradualmente hasta 20 mg/día o se mantuvo baja si es necesario para buena tolerabilidad), la memantina redujo el número de episodios de atracones pero no el peso corporal (Brennan et al. *Int. J. Eat. Disorders*. 41:520-526 2008). Por lo tanto, estos datos sugieren que a pesar que una ligera disminución en el apetito puede ser alcanzada usando la memantina, las dosis bien toleradas en el uso terapéutico actual no causan una pérdida de peso sustancial. Esta conclusión está de acuerdo con los datos de los experimentos con animales, donde la memantina redujo el número de atracones en un modelo de rata con trastorno comedor compulsivo, pero no disminuyó el peso corporal (Popik et al. *Amino Acids* 40:477-485 2011).

Resumen de la invención

Esta invención se basa en la observación inesperada de que la aplicación combinada de memantina y baclofeno ejerce un efecto sorprendentemente fuerte, aparentemente sinérgico, sobre la pérdida de peso en un modelo de obesidad en ratón. En contraste, la administración combinada de baclofeno con fentermina, que es otro fármaco con un efecto de reducción de peso conocido, causó claramente una interacción infra-aditiva. Además, como otro hallazgo inesperado, los efectos de reducción de peso notables y sinérgicos de memantina y baclofeno se encontraron a dosis que fueron inferiores a las dosis suficientes para detectar su eficacia terapéutica conocida en modelos pertinentes de ratón relacionados con sus indicaciones actuales.

También hemos encontrado sorprendentemente que la combinación de memantina y baclofeno mostró una interacción infra-aditiva en términos de efectos secundarios y resultó en una mejora del índice terapéutico.

La presente invención se refiere a la combinación de memantina y el ingrediente activo baclofeno, en la que el baclofeno también puede significar baclofeno racémico, enantiómeros y/o profármacos de baclofeno.

La invención se refiere además a las composiciones farmacéuticas que comprenden memantina y el ingrediente activo baclofeno.

La invención también se refiere al uso de combinaciones y composiciones de memantina y el ingrediente activo baclofeno en métodos para el tratamiento de

sobrepeso, obesidad o enfermedades relacionadas o para lograr una pérdida de peso corporal.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa la eficacia de memantina, baclofeno y su combinación en la prueba de ratón DIO.

La Figura 2 muestra las magnitudes de los efectos de reducción de peso de memantina, baclofeno y su combinación en la prueba de ratón DIO (resultados combinados de dos estudios).

La Figura 3 muestra la eficacia de fentermina, baclofeno y su combinación en la prueba de obesidad inducida por dieta en ratón. Las dosis presentadas se administraron por vía oral dos veces al día.

La Figura 4 muestra el análisis isobolográfico de la interacción farmacológica entre memantina y baclofeno en la prueba de rotarod en ratones.

La Figura 5 muestra el efecto de memantina, baclofeno y su combinación sobre la actividad motora horizontal de los ratones.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la combinación de memantina y el ingrediente activo baclofeno, en la que baclofeno también puede significar baclofeno racémico, enantiómeros y/o profármacos de baclofeno para el uso de tales combinaciones en métodos para el tratamiento de sobrepeso, obesidad o afecciones relacionadas o para la consecución de pérdida de peso corporal, en la que memantina y baclofeno se administran simultánea o posteriormente, preferiblemente dentro de un corto período de tiempo. La invención se refiere además a las composiciones farmacéuticas que comprenden memantina y el ingrediente activo baclofeno y el uso de tales composiciones en métodos para el tratamiento de sobrepeso, obesidad o enfermedades relacionadas o para lograr una pérdida de peso corporal. Los métodos de tratamiento de la invención presentada también significan un régimen de tratamiento que se complementa con otros medios tales como modificaciones del estilo de vida o la dieta, suplementos dietéticos, hierbas medicinales o farmacéuticos.

En el curso de nuestros experimentos, se ha encontrado sorprendentemente que la combinación de memantina y baclofeno causa una reducción de peso notable incluso cuando se aplica a dosis por debajo de su actual dosis terapéutica humana. Además, si un sinergismo similar no se encuentra en sus efectos secundarios, entonces, la mejora del perfil de efectos secundarios y el índice terapéutico puede también experimentarse

por la combinación de estos fármacos. Hemos demostrado que no hubo sinergia presente en términos de efectos secundarios típicos del SNC para baclofeno, es decir, debilidad muscular y mareos, tal como se mide por el rendimiento de la prueba rotarod, cuando estos fármacos se administran a ratones a una combinación de dosis que ejerce un efecto sinérgico aparente en términos de peso reducción. Además, inesperadamente se observó que el baclofeno contrarrestó el efecto de incremento de la actividad locomotora de la memantina, un efecto que puede ser observado en ratones después del tratamiento con memantina y que es típico para los compuestos antagonistas de NMDA. Con base en los resultados de nuestros experimentos, se pueden resumir las siguientes características clave de la nueva combinación:

- (1) Una reducción de peso mayor que el valor umbral aceptable propuesto por la FDA podría ser alcanzado usando la combinación de memantina y baclofeno.
- (2) Esta eficacia puede ser alcanzada a una dosis de baclofeno que es menor que la dosis terapéutica habitual o que cae en el extremo inferior del rango de dosis recomendado de acuerdo con el etiquetado actual (ficha técnica). En consecuencia, el rango de dosis contra la obesidad estipulado para baclofeno es 5-40 mg/día dependiendo del peso del paciente.
- (3) En el caso de memantina, un efecto exitoso en la reducción de peso puede ser alcanzado en su dosis terapéutica usual (20 mg/día) o en dosis más bajas (2-20 mg/día).
- (4) Debido a las dosis más bajas y/o a que se contrarrestan los efectos secundarios en relación a los efectos secundarios, una mejor ventana terapéutica y un mejor perfil de efectos secundarios puede ser observado con la combinación de memantina y baclofeno.
- (5) En los casos de obesidad mórbida que conlleva a mayores riesgos de salud y que pueden necesitar muy alta eficacia, es aceptable un perfil ligeramente inferior de efectos secundarios en la evaluación del riesgo/beneficio. Por lo tanto, en tales casos, la combinación de estos compuestos se puede aplicar a dosis en la región superior de su rango usual de dosis terapéutica. Por otra parte, de acuerdo con la práctica clínica, puede haber una necesidad de ajustar las dosis a pesos corporales más altos en el caso de pacientes muy pesados (> 120 kg). Por lo tanto, la aplicación de dosis más altas que las anteriormente mencionadas puede ser razonable en algunos casos, sobre todo en los casos de obesidad mórbida (es decir, baclofeno 20-160 mg, memantina 10-40 mg).

De acuerdo con la presente invención, las combinaciones de memantina y el ingrediente activo baclofeno preferiblemente contienen memantina en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 40 mg/día y baclofeno en el intervalo de

aproximadamente 5 a aproximadamente 160 mg/día. En una forma de realización preferida adicional, la combinación contiene memantina en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg/día y baclofeno en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg/día. En caso de necesidad seria, la combinación puede contener más preferiblemente memantina en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg/día y baclofeno en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 160 mg/día.

La invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de memantina y baclofeno y excipientes farmacéuticamente aceptables. Las rutas adecuadas de administración pueden, por ejemplo, incluir, oral, rectal, administración transdérmica o entrega parenteral. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, liposomas, gránulos, comprimidos, comprimidos recubiertos con película o cápsulas.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por diversas vías y formas de dosificación. La memantina y el ingrediente activo baclofeno se pueden formular en una composición farmacéutica, ya sea en combinación o por separado, y las composiciones pueden administrarse en dosis únicas o múltiples.

La dosis necesaria para ejercer el efecto terapéutico puede variar dentro de amplios límites y será ajustada a los requerimientos individuales de cada caso particular, dependiendo de la etapa de la enfermedad, la condición y el peso corporal del paciente a tratar, así como la sensibilidad del paciente contra el ingrediente activo, la vía de administración y el número de tratamientos diarios. La dosis real del ingrediente activo para ser utilizado de forma segura se puede determinar por el médico tratante experto en la materia en el conocimiento del paciente a tratar.

En aras de una administración simple, si las composiciones farmacéuticas que comprenden las unidades de dosificación contienen la cantidad del ingrediente activo, es adecuado administrar en una sola vez, o en unos pocos múltiplos o a la mitad, tercera o cuarta parte de las mismas. Tales unidades de dosificación son, por ejemplo, comprimidos, que pueden ser pulverizados, con ranuras que promueven la reducción a la mitad o el despiece del comprimido con el fin de administrar exactamente la cantidad requerida del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los ingredientes activos de acuerdo con la presente invención generalmente contienen de 3 a 200 mg de ingredientes activos que

significa preferiblemente de 1 a 40 mg de memantina y de 2 a 160 mg de baclofeno en una sola unidad de dosificación. En una forma de realización preferida adicional, la composición contiene de 1 a 20 mg de memantina y de 2 a 40 mg de baclofeno en cada unidad de dosificación. Dependiendo de la etapa de la enfermedad, las composiciones pueden contener más preferiblemente de 5 a 40 mg de memantina y de 10 a 160 mg de baclofeno en cada unidad de dosificación.

Es, por supuesto, posible que la cantidad de ingrediente activo en algunas composiciones o combinaciones exceda los límites superiores o inferiores definidos antes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar de una manera que es, en sí misma, conocida, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o procesos de formación de comprimidos.

El objetivo del procedimiento de formulación farmacéutica de la presente invención es desarrollar una nueva composición farmacéutica oral que promueva la pérdida de peso, la cual contiene los dos ingredientes activos y la elaboración de un procedimiento para la producción industrial reproducible del producto asegurando la distribución homogénea de los dos ingredientes activos en la composición y garantizando la estabilidad de la composición hasta el final de la fecha de caducidad, cumpliendo todas las estrictas exigencias reglamentarias, de estabilidad y de seguridad farmacéutica. A través de los procedimientos industriales adecuados, los ingredientes activos se formulan en cápsulas, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, cápsulas rellenas con gránulos o comprimidos, comprimidos recubiertos con película derivados de gránulos.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas bien conocidas, vehículos y excipientes se pueden utilizar como sea adecuado y entendido en la técnica.

Los ingredientes activos se pueden mezclar con, por ejemplo, lactosa, celulosa, almidón, sacarosa, manitol, sorbitol, fosfato de calcio y sulfato de calcio como diluyentes de uso común. La celulosa microcristalina funciona no sólo como un diluyente; también tiene

algunas propiedades de lubricante y disgregante que la hacen beneficiosa. La amilopectina carboximetilcelulosa de calcio, amilopectina carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa de sodio, polivinilpirrolidona, almidones, pueden ser añadidos, entre otros ingredientes, como disgregantes; gelatina, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa y polividona se pueden utilizar, entre otros ingredientes, como aglutinantes; y otros excipientes se pueden añadir para modificar la solubilidad y/o la liberación de los ingredientes activos.

Para la mezcla de polvo o gránulo, si es necesario, en cualquier paso operativo se pueden agregar excipientes adicionales, por ejemplo dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico y estearato de zinc como lubricantes o se pueden utilizar agentes de deslizamiento y/o diferentes agentes de coloración y/o aromatizantes y/o aditivos que modifican la liberación del fármaco. Los comprimidos o cápsulas rellenas pueden estar recubiertos con película o con azúcar.

Los ingredientes anteriormente descritos y las diferentes rutas de fabricación son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares bien conocidos en la técnica, también pueden ser utilizados.

Las combinaciones y composiciones de la presente invención son útiles para lograr la pérdida de peso corporal y para el tratamiento del sobrepeso, obesidad o condiciones relacionadas. En consecuencia, la invención se refiere al método de tratamiento del sobrepeso y la obesidad en un mamífero, en particular en humanos, mediante la administración de una cantidad eficaz de memantina y baclofeno. Las combinaciones de memantina y baclofeno se administran simultánea o posteriormente.

Estudios y resultados que acreditan la invención

Estudio de la eficacia en la pérdida de peso a través de la prueba de obesidad inducida por la dieta en ratón

Los experimentos se realizaron usando una prueba de obesidad inducida por la dieta (DIO). La prueba DIO es un modelo animal ampliamente bien aceptado de la obesidad humana, imitando el desarrollo y el curso de la enfermedad, sus comorbilidades, así como su respuesta a las medicaciones farmacológicas (Hariri y Thibault Nutr. Res. Rev. 23:270-299 2010). Ratones machos C57Bl6 jóvenes (22-25 g) fueron alimentados con una dieta alta en grasas (por ejemplo, D12492, Research Diets Inc., New Brunswick, NJ, USA), por lo que estos animales se convirtieron en obesos en comparación con los

ratones mantenidos en una dieta de control. Los pesos corporales de los ratones control y obesos fueron de 31.84 ± 0.89 y 45.74 ± 0.78 g, respectivamente, en el primer experimento ($n = 8$ por grupo, media $\pm$ SEM). Estos valores fueron de 30.47 ± 0.58 y 45.38 ± 0.61 g ($n = 20$ por grupo) en el segundo experimento, y 27.61 ± 0.34 y 41.00 ± 0.91 ($n = 8$ por grupo) en el tercer experimento (Estudio 2). A continuación, los animales fueron asignados a diferentes grupos y se trataron con diferentes vehículos o compuestos de ensayo. Los compuestos de ensayo se disolvieron en agua y se administraron por vía oral dos veces al día en un volumen de 10 ml/kg de peso corporal. Los animales fueron pesados diariamente durante los experimentos. El porcentaje de pérdida de peso de cada animal en comparación al peso corporal de línea de base se calculó al final de las dos semanas de largo experimento. El cambio de porcentaje de peso promedio del grupo vehículo se restó del cambio de porcentaje de peso de cada animal, por lo tanto se calculó la pérdida de peso corregida por el vehículo. La evaluación estadística de los resultados incluyó estadística descriptiva (media y error estándar). Por otra parte, la significación estadística de las diferencias entre grupos se evaluó usando una prueba de una vía o ANOVA factorial seguido por el test post hoc de Duncan. Las interacciones entre los diferentes tratamientos (es decir, la combinación de fármacos) se evaluaron mediante la prueba ANOVA factorial.

Estudio 1

El estudio de los efectos de 2.5 mg/kg de memantina y 2 mg/kg de baclofeno por separado y en combinación encontró que la memantina no influyó en el peso corporal de los animales tratados en comparación con los controles del vehículo (pérdida de peso corporal: 0,1%). Baclofeno causó una pérdida de peso corporal de 3.2%, lo que no fue estadísticamente significativo. En contraste, el tratamiento con la combinación de memantina y baclofeno causó una disminución de 8.7% en el peso corporal. La pérdida de peso corporal del grupo tratado con la combinación fue significativa y estadísticamente mayor ($p < 0.05$, ANOVA de una vía y prueba post hoc de Duncan) que en el vehículo, los grupos de sólo memantina o sólo baclofeno (Figura 1). Las dosis que se muestran en la Figura 1 se administraron por vía oral dos veces al día. Los resultados se muestran como la media $\pm$ SE del porcentaje de pérdida de peso corregido por el vehículo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los otros tres grupos. (Número de animales: $n = 8$ por grupo, excepto el grupo de memantina, donde $n = 7$).

Estos datos sugieren un efecto sinérgico sorprendente. Por lo tanto, se repitió el experimento con tamaños más grandes del grupo ($n = 20$ por grupo) a fin de evaluar estadísticamente la probabilidad de esta aparente sinergia.

Se considera que la sinergia está comprobada estadísticamente si la prueba de ANOVA factorial con los dos tratamientos farmacológicos como dos factores indica una interacción significativa entre ambos factores (Slinker J. Mol. Celular. Cardiol 30:723-731, 1998). La hipótesis nula de la interacción es que los dos fármacos ejercen su efecto de forma independiente el uno del otro, por lo tanto, estos efectos se suman cuando los fármacos se administran en combinación (aditividad lineal). El rechazo de la hipótesis nula (interacción significativa) indica una diferencia significativa entre la suma del efecto de los dos fármacos (administrados solos) y el efecto de la combinación (contra- o supra-aditividad, dependiendo de la dirección de la desviación). Si los datos se obtuvieron a partir de más de un experimento, entonces, el nivel experimental hace un tercer factor en el análisis estadístico. Por lo tanto, los resultados del primer experimento (tamaño de grupo pequeño, $n = 8$) y segundo experimento ($n = 20$) se combinaron en el análisis final y un ANOVA factorial se realizó en estos datos con los siguientes tres factores: 1: El tratamiento con memantina; 2: el tratamiento con baclofeno; 3: el nivel experimental. La agrupación de estos conjuntos de datos de los dos experimentos se justifica porque el nivel experimental como factor no produjo alteración significativa ya sea solo ($p = 0.648$), o en interacción con cualquiera de los tratamientos (memantina x experimento: $p = 0.429$; baclofeno x experimento: $p = 0.648$). En contraste, tanto el tratamiento de memantina como el tratamientos de baclofeno como factores mostraron un efecto altamente significativo (memantina: $p = 0.010$; baclofeno: $p < 0.001$). La probabilidad de la ausencia de interacción entre el tratamiento de memantina y el tratamiento de baclofeno fue de $p = 0.058$. Este resultado confirma una interacción fuerte, al menos aditiva, entre los efectos de los dos fármacos, y también implica con una alta probabilidad (94.2%) de presencia potencial de una interacción supra-aditiva (sinergia) (Figura 2). Los datos de la Figura 2 se presentan como media $\pm$ SE del porcentaje de pérdida de peso corregido por el vehículo. Se realizó el análisis estadístico de la interacción sinérgica usando ANOVA factorial (Slinker J. Mol. Celular. Cardiol. 30:723-731, 1998). Tamaños de los grupos: $n = 28$ por grupo (excepto el grupo de memantina, donde $n = 27$). En este tipo de gráfica (Figura 2), las líneas paralelas representarían la adición, las líneas divergentes hacia la derecha indican la interacción sinérgica.

Estos resultados experimentales indican una interacción aparente, por la que la memantina sola no ejerce un efecto considerable de reducción de peso, pero potencia el efecto de la reducción de peso del baclofeno. Esta interpretación fue apoyada por el hallazgo de que la pérdida de peso del grupo tratado con memantina no difirió significativamente de la pérdida de peso del grupo tratado con el vehículo, ya sea en el primer experimento, o en el conjunto de datos agrupados (primer experimento: $p = 0.957$, conjunto de datos agrupados: $p = 0.449$, test post hoc de Duncan). En contraste, cuando la memantina se administró en combinación con el baclofeno, aumentó el efecto de baclofeno significativamente, ya que la pérdida de peso del grupo que recibió la combinación fue significativamente más alta que la pérdida de peso del grupo que recibió baclofeno solo (primer experimento: $p = 0.019$, conjunto de datos agrupados: $p = 0.005$, test post hoc de Duncan).

Estudio 2

También hemos probado la combinación de fentermina y baclofeno. En el estudio de investigación de los efectos de 2.5 mg/kg de fentermina y 2 mg/kg de baclofeno, ambos fármacos redujeron el peso corporal moderadamente (en un 5.4% y 3.6%, respectivamente). Sin embargo, la pérdida de peso corporal de los animales que recibieron la combinación de estos fármacos (4.9%) no superó la pérdida de peso corporal causada por la fentermina sola. No hubo diferencia significativa entre los grupos (incluido el grupo de vehículo también). Aunque los tamaños de los grupos ($n = 8$ por grupo) fueron relativamente pequeños, estos resultados mostraron claramente una interacción infra-aditiva entre los dos fármacos cuando se aplican en combinación (Figura 3). Los datos en la Figura 3 se presentan como media $\pm$ SE del porcentaje de pérdida de peso corregido por el vehículo.

En conclusión, el estudio de la eficacia de los tratamientos combinados sobre la pérdida de peso mostró que existe una interacción sinérgica (supra-aditiva) o por lo menos aditiva entre memantina y baclofeno en términos de su efecto de reducción de peso. Por otro lado, también se ha demostrado que la combinación de dos fármacos que tienen efectos moderados de reducción de peso no necesariamente resulta en una interacción aditiva o sinérgica.

Estudios sobre efectos secundarios en ratones

Evaluación de los efectos del deterioro de rendimiento de la prueba rotarod en ratones

La prueba rotarod es un método sencillo y objetivo ampliamente utilizado para detectar los efectos secundarios que afectan a la función motora en los roedores. Este método también es capaz de la detección sensible de un efecto relajante muscular central, que es una característica farmacológica tanto de memantina como de baclofeno (Farkas et al. J. Pharmacol. Toxicol Métodos 52:264-273 2005). Sin embargo, otros efectos secundarios del SNC (por ejemplo, somnolencia, alteraciones de la coordinación), también influyen negativamente en la prueba rotarod. Por lo tanto, se utilizó este método para evaluar la responsabilidad de la combinación de memantina y baclofeno para producir efectos secundarios no deseados.

Los ratones fueron colocados en una barra giratoria con una velocidad constante de 12 rpm. Después del entrenamiento, es decir, después de la habituación al rotarod tres veces durante 120 segundos el día anterior, los ratones suelen ser capaces de correr en la barra durante 120 segundos sin caerse. Inmediatamente antes del tratamiento con los compuestos de prueba, los ratones se pusieron a prueba y sólo aquellos capaces de permanecer en la barra durante 120 segundos estuvieron involucrados en el experimento. Los compuestos de ensayo se disolvieron en agua destilada (vehículo) y se administraron por vía oral a grupos de diez ratones NMRI machos (20-24 g). Un grupo fue tratado con vehículo en cada sesión experimental. Las relaciones de dosis-respuesta para memantina, baclofeno y su combinación se investigaron en tres sesiones experimentales distintas. Calculamos la latencia media a caer en cada grupo y el cambio porcentual con respecto a la latencia en el grupo de vehículo. Se calcularon los valores de DE_{50} (dosis eficaz que produce el 50% de tasa de caída) para cada compuesto y el tipo de tratamiento mediante regresión logística con el fin de caracterizar el efecto de los compuestos. Se realizó el análisis estadístico de la latencia a caer mediante la prueba de ANOVA seguido por el test post hoc de Duncan. Con el fin de revelar si el efecto de la combinación es mayor que el efecto de los compuestos solos, y también para aclarar si una interacción supra-aditiva o infra-aditiva está presente, se realizó un análisis isobolográfico (Tallarida et al. Psychopharmacology (Berlín) 133:378-382 1997). Los resultados se presentan en la Tabla 1 y la Figura 4.

TABLA 1

Tiempo de caída (media y SE) en la prueba rotarod					
Memantina [mg/kg]	0	5	10	20	
Latencia media para caer (seg)	120	112.7	96.3	41.8**	
SE	0.0	7.3	12.5	10.1	
Baclofen [mg/kg]	0	5	10	20	
Latencia media para caer (seg)	118.1	106.7	94.2	53.7**	
SE	2	9	12.4	13.5	
Memantina [mg/kg]	0	2.5	5	10	20
+Baclofeno [mg/kg]	0	2	4	8	16
Latencia media para caer (seg)	120	120	106.9	85.8**	7.6**
SE	0	0	9.1	12.7	0.9

Todos los valores de latencia presentados en la Tabla 1 muestran las medias (y SE - error estándar de la media) de 10 animales. La dosis "0" corresponde al grupo que recibió sólo vehículo (agua destilada). Las mediciones se realizaron 60 minutos después del tratamiento. **: $p < 0.01$ (ANOVA seguido por el test post hoc de Dunnett; si no hay asteriscos: $p > 0.05$).

La memantina a una dosis de 20mg/kg disminuyó significativamente la latencia a caer en comparación con el grupo de vehículo. Sin embargo, las dosis de 5 y 10mg/kg no disminuyeron significativamente la latencia para caer. DE_{50} para memantina fue de 16.1 ± 1.7 mg/kg (media $\pm$ DE). El baclofeno causó un efecto significativo también sólo a la dosis de 20 mg/kg y su DE_{50} (18.3 ± 3.3 mg/kg) fue comparable al de la memantina. En el caso de los grupos tratados con uno de los cuatro 1,25: 1 relación de dosis fija (1.25: 1) combinaciones de memantina y baclofeno, las dos dosis más altas (memantina y baclofeno: 10 y 8; 20 y 16 mg/kg, respectivamente) causó un efecto significativo. El calculado ED_{50} de la combinación fue de 21.6 ± 1.5 mg/kg (en términos de dosis eficaces equivalentes sumadas), que fue significativamente mayor que la DE_{50} teórica (17.0 ± 1.7 mg/kg) calculada asumiendo aditividad (Figura 4).

Se concluyó que la dosis de baclofeno que proporciona un efecto eficiente de reducción de peso en la prueba DIO en ratón en combinación con memantina (2 mg/kg/tratamiento) está por debajo de la dosis que provoca la relajación muscular u otros efectos secundarios. Por otra parte, la combinación de dosis que muestra sinergia o aditividad en términos de efectos de reducción de peso corporal no muestra sinergia sino una interacción infra-aditiva en términos de efectos secundarios motores.

Estudio del efecto sobre la actividad motora espontánea de ratones

Los antagonistas de los receptores de NMDA son conocidos por causar activación conductual dependiente de la dosis en roedores, que se manifiesta en un aumento de la actividad locomotora (Sujánov et al. *Behav. Pharmacol.* 15:263-271 2004). Este comportamiento puede corresponder a los efectos secundarios observados en la práctica clínica, como la agitación y la inquietud, que rara vez se ven con memantina. Hemos estudiado el efecto modulador de baclofeno en el efecto de incremento de la actividad locomotora de memantina cuando se administra a ratones en combinación. Grupos de ratones C57BL6J machos (25-32 g; Wobe-Harlan, Hungría; 8-10 ratones/grupo) se trataron oralmente con 2 mg/kg de baclofeno, 2.5 mg/kg de memantina o su combinación o vehículo (agua destilada) dos veces al día durante la fase de luz del ciclo diurno luz-oscuridad. Después de un día de habituación, la actividad de los animales se registró de forma continua durante 24 horas en el primer y 14º día de tratamiento usando un sistema automatizado de medición de la actividad conductual (LABORAS, Metris, Países Bajos). Sin embargo, sólo se muestran los datos de la fase de luz (12 horas). Los animales fueron alojados individualmente durante todo el experimento en sus jaulas, lo que permitió también el registro de la actividad. Las vibraciones mecánicas y las señales estáticas de gravedad relacionadas evocadas por el movimiento de los animales se transformaron en una señal eléctrica por el sistema, y estas señales registradas se evaluaron fuera de línea mediante un algoritmo de computadora (Quinn et al, *J. Neurosci Methods* 130: 83-92 2003). El comportamiento de los ratones se clasificó por el software como actividad locomotora, inmovilidad, escalada y acicalamiento. La figura 5 muestra la media y SEM de tiempo dedicado a la actividad motora horizontal durante la fase de 12 horas de luz. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA seguido por el test post hoc de Tukey. Se calculó la significación estadística de los efectos de los tratamientos con fármacos en comparación con el vehículo y también en comparación con otros grupos tratados con el fármaco.

El estudio de los efectos de 2.5 mg/kg de memantina y 2 mg/kg de baclofeno solo y en combinación mostró que memantina incrementó de forma estadísticamente significativa ($p < 0.05$) la actividad motora horizontal en el 14° día de tratamiento (un efecto que es típico para los antagonistas de NMDA). Este efecto de memantina no alcanzó significación estadística en el primer día. En contraste, ni el baclofeno solo ni la combinación altera la actividad motora, ya sea en el primer día o en el día 14° del tratamiento (Figura 5).

En conclusión, la combinación de dosis que muestran un efecto sinérgico en la reducción de peso no muestra un efecto sinérgico en términos de efectos secundarios relacionados con la actividad motora espontánea. Por el contrario, baclofeno aparentemente atenuó el efecto de incremento de la actividad locomotora de la memantina.

Reivindicaciones

- 1.** Combinación de memantina y el ingrediente activo baclofeno.
- 2.** La combinación de la reivindicación 1 para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.
- 3.** La combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de memantina está en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 40 mg/día y la cantidad terapéuticamente eficaz de baclofeno está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 160 mg/día.
- 4.** La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de memantina está en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg/día y la cantidad terapéuticamente eficaz de baclofeno está en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 160 mg/día.
- 5.** La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de memantina está en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg/día y la cantidad terapéuticamente eficaz de baclofeno está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg/día.
- 6.** Una composición farmacéutica que comprende la combinación de la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 7.** La composición de la reivindicación 6 para uso en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.
- 8.** La composición de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, que contiene aproximadamente 1 a 40 mg de memantina y aproximadamente de 2 a 160 mg de baclofeno en cada unidad de dosificación.
- 9.** La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en la que la composición contiene aproximadamente de 5 a 40 mg de memantina y aproximadamente de 10 a 160 mg de baclofeno en cada unidad de dosificación.
- 10.** La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en la que la composición contiene aproximadamente de 1 a 20 mg de memantina y aproximadamente de 2 a 40 mg de baclofeno en cada unidad de dosificación.
- 11.** El método de tratamiento del sobrepeso y la obesidad en un mamífero, en particular en seres humanos, caracterizado por la administración de la cantidad

terapéuticamente eficaz de memantina y baclofeno en combinación simultánea o posterior al mamífero a tratar.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de memantina está en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 40 mg/día y la cantidad terapéuticamente eficaz de baclofeno está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 160 mg/día.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de memantina está en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg/día y la cantidad terapéuticamente eficaz de baclofeno está en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 160 mg/día.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de memantina está en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg/día y la cantidad terapéuticamente eficaz de baclofeno está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg/día.

15. El método de tratamiento de acuerdo con las reivindicaciones 11-14 caracterizado por la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 al sujeto a tratar.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la composición farmacéutica contiene memantina en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 mg en cada unidad de dosificación y baclofeno en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 160 mg en cada unidad de dosificación.

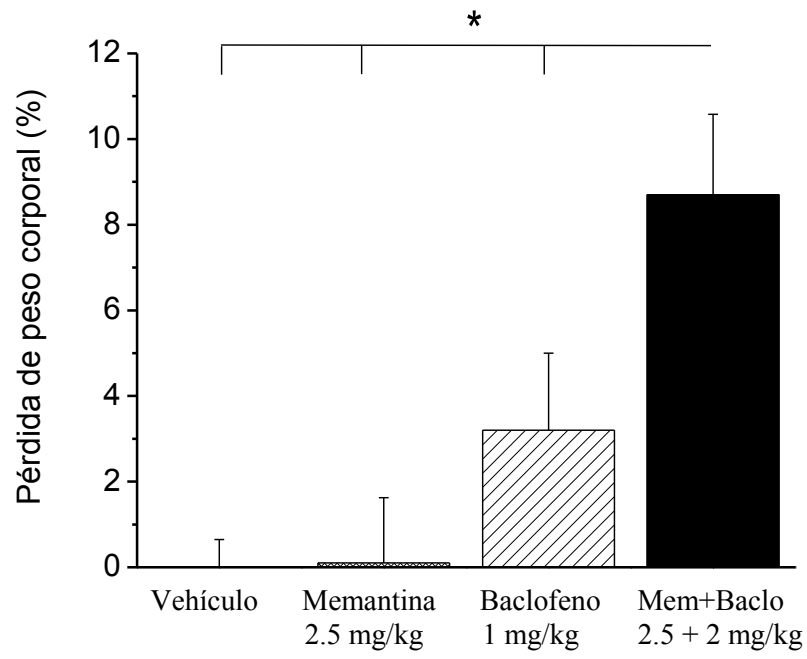
17. El método de acuerdo con la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en el que la composición farmacéutica contiene memantina en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg en cada unidad de dosificación y baclofeno en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 160 mg en cada unidad de dosificación.

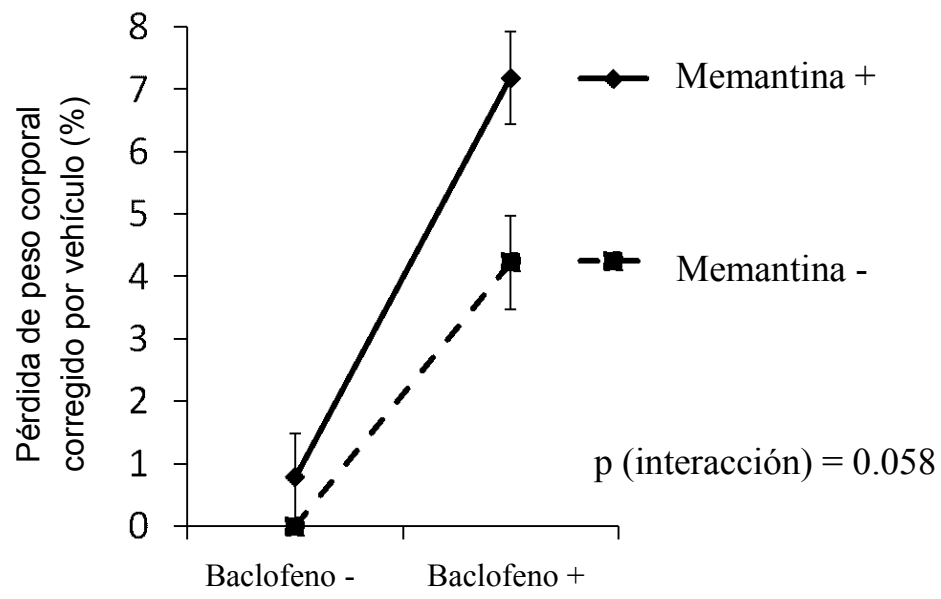
18. El método de acuerdo con la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en el que la composición farmacéutica contiene memantina en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg en cada unidad de dosificación y baclofeno en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 40 mg en cada unidad de dosificación.

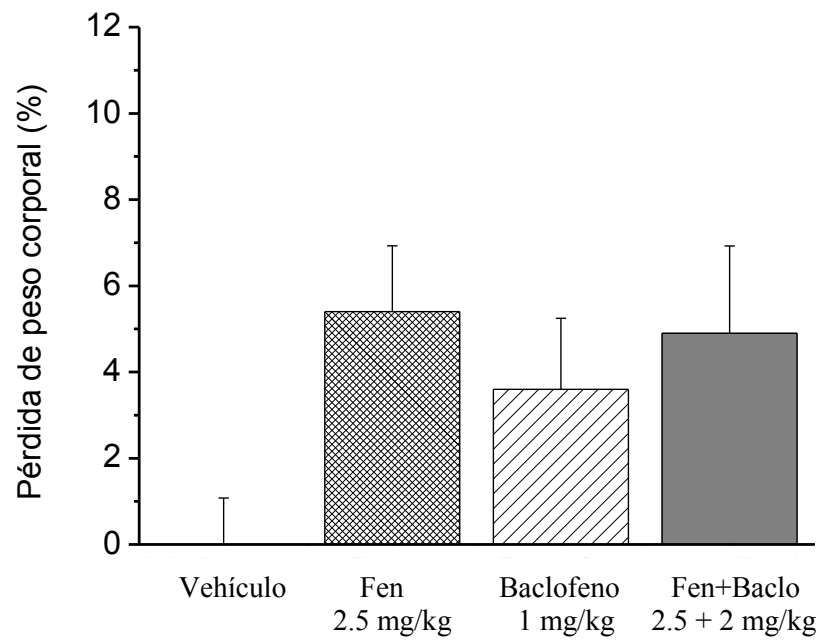
Resumen

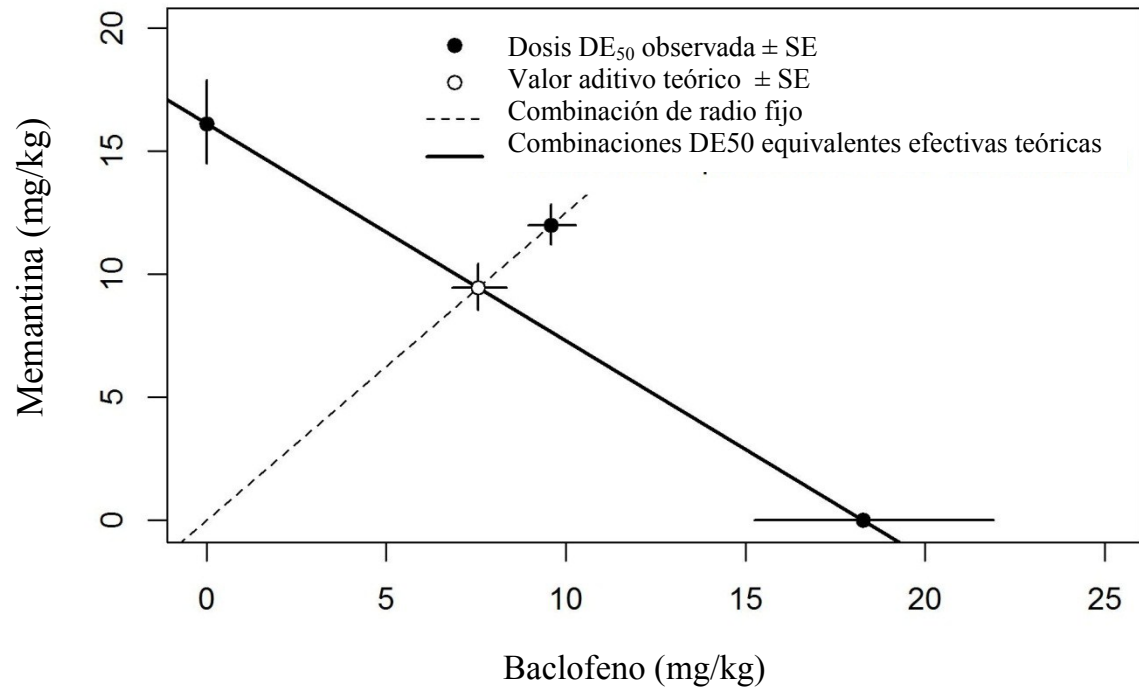
Combinación terapéutica de memantina y baclofeno y composición farmacéutica que los contiene

La presente invención se refiere a la combinación de memantina y al ingrediente activo de baclofeno, y también al método para lograr la pérdida de peso corporal y por lo tanto el tratamiento de la obesidad y co-morbilidades relacionadas mediante la co-administración de baclofeno y memantina.

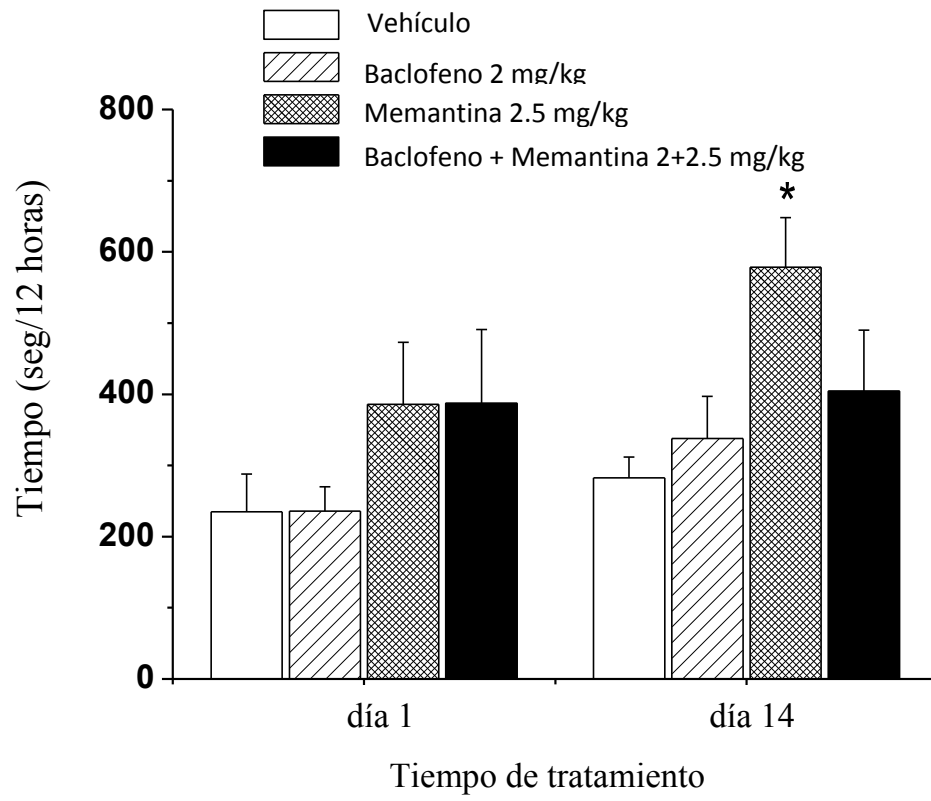
**Figura 1**

**Figura 2**

**Figura 3**

**Figura 4**

5/5

**Figura 5**

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

RICHTER GEDEON NYRT.
Gyömrői út 19-21.
H-1103 Budapest
HONGRIE

Date of mailing (day/month/year) 05 May 2014 (05.05.2014)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 110615WOEZS	
International application No. PCT/HU2012/000119	International filing date (day/month/year) 06 November 2012 (06.11.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address MISNYOVSZKI, Melinda Gidófalvy u. 19. 9/3. H-1134 Budapest Hungary	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address EGYED-MISNYOVSZKI, Melinda Gidófalvy u. 17. 9/3. H-1134 Budapest Hungary	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Huynh Khuong Kari e-mail ept.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 78 78
Facsimile No. +41 22 338 80 40	

POD-4310

Traducción Oficial

Richter Gedeon Nyrt.

PODER

Traducción original en español e Inglés

Dado y firmado en Budapest
El 9 de Septiembre de 2009

Sello de Richter Gedeon Nyrt.

Firmado por Dr. CSUTORÁS László
Gerente Departamento de Propiedad
Intelectual

Firmado por TÓTHNÉ HAZLINSZKY Ágnes
Gerente de Área

Resolución:
6694/78
Justicia

Clemencia Pereda Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL
Clemencia Pereda Tejeda
ENGLISH - HUNGARIAN - SPANISH
ENGLISH - HUNGARIAN - SPANISH

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

A los nueve días del mes de Septiembre de 2009, el suscrito Notario

DA FE

- 1.-
 - 1.) Dr. CSUTORÁS Lázlóné
 - 2.) TÓTHNÉ HANSLINSZKY Agnèsmayores de edad y domiciliadas en
 - 1) 2093 Budajeno, Szolo u. 25.
 - 2) 1196 Budapest, Jókai u. 76suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
 - 1) Gerente, Departamento de propiedad Intelectual
 - 2) Gerente de Áreade la persona jurídica Richter Gedeon Nyrt., con sede en H-1103 Budapest, Gyomroi út 19-21

está legalmente constituida, que tiene representación legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

4. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
5. que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Extracto de Registro Comercial emitido por el Ministerio de Justicia y Cumplimiento de la Ley el 25 de Agosto de 2009

Notario Público
Certificación Notarial Adjunta

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION
1998-08-05
Ministerio de Justicia
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANCAIS - ESPAGNOL

Traducción Oficial

Richter Gedeon Nyrt.

Dr. Bókai Judit Közjegyző
Budapest; II ker. Kapás u. 31., V.em.43
Postacím: 1277 Budapest, Pf. 86
Tel. 201-5083, 212-4265, Fax 212-4275

MCZ EN ISO 9001:2001

EUROCERT

Licencia Inglesa No: 35.167/1991.IM.III
Archivo No. 111015/6440 – 6439/2009

Por la presente certifico que el documento adjunto aquí fue firmado por la Dra. Csutorás Lászlóné (nacida en Szigetvár el 24 de Enero de 1953; nombre de la madre: Gaál Erzsébet) identificada por su Pasapaporte Húngaro No. BB1741234, residente en Hungría, H-2093 Budajenő, Szolo u. 25., y por

Ms. Tóthné Haszlinzsky Agnes Katalin (nacida en Budapest el 18 de Septiembre de 1955; nombre de la madre: Dr. Tamásy Lente Vilma) identificada por su Tarjeta de Identidad No. 956848BA, residente en Hungría, 1196 Budapest, Jókai u. 76. _____

Además certifico que la Dra. Csutorás Lászlóné y Ms. Tóthné Haszlinzsky Agnes Katalin tienen derecho a actuar como Gerente del Departamento de Propiedad Intelectual y Gerente de Área de Richter Gedeon Nyrt. de H-1103 Budapest, Gyömrői u. 19-21., Hungría, identificada por el Extracto de Registro Comercial del Tribunal Metropolitano como Tribunal de Registro, bajo el registro No. 01-10-040944. _____

Budapest, Septiembre 9 de 2009 (dos mil nueve)

Firmado Ilegible
Dr. Bókai Judit
Notario

Sello del Notario Dr. Bókai Judit Al frente (1), al dorso (2)

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
Resolución: 3694/78
Ministerio de Justicia
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANCAIS - ESPAGNOL

Traducción Oficial

Richter Gedeon Nyrt.

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República de Hungría
2. Este documento público ha sido firmado por: dr.Bókai Judit
3. actuando en capacidad de Notario
4. tiene el sello de dr.Bókai Judit , Notario

CERTIFICADO

5. en Budapest
6. el 10 de Septiembre de 2009
7. por Cámara de Notarías de Ley Civil de Hungría
8. bajo el No. A01/2009/4506
9. Sello/Estampilla: Magyar Országos Közjegyzői Kamara
10. Firmado Ilegible

Dr. Gyimóthy Eszter

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
669478
M. Justicia
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ENGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL

POWER OF ATTORNEY

The undersigned,

Richter Gedeon Nyrt.

located at

Gyümri út 19-21. H-1103 Budapest,
HUNGARY

declares that it hereby grants to

ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or
JUAN PABLO CONCHA-DELGADO and/or
OLGA GEORGETTE OTERO

of the firm Baker & McKenzie Colombia S.A. members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

Trademark registrations and renewals; deposit and registration of commercial names and commercial engravings; registration and renewal of domain names; obtaining of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; records of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; record of license of use agreements, liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of all matters relating to domain names; filing and prosecution of oppositions, cancellation actions, annulment actions, annulment and reinstatement of right action, precautionary injunctions, infringement actions, and all administrative and judicial actions available for the prosecution of proceedings related to industrial property matters, unfair competition and protection of consumers,

to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce to intellectual property rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. To the said mandates sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the Company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in Budapest

On the 9th day of September of 2009

Richter Gedeon Nyrt.

Dr. Csutorás Lászlóné
Dr. CSUTORÁS Lászlóné
Manager, Intellectual
Property Department

Tóthné Hazzlinszky Agneta
TÓTHNÉ HAZSLINSZKY Agneta
Area Manager

Signature of the person Issuing the Power

PODER

La abajo firmada,

Richter Gedeon Nyrt. ✓

domiciliada en

Gyümri út 19-21. H-1103 Budapest, ✓
HUNGARY

declara por el presente que otorga a

ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o
RICARDO METKE MENDEZ y/o
JUAN PABLO CONCHA-DELGADO y/o
OLGA GEORGETTE OTERO

de la firma Baker & McKenzie Colombia S.A. miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres comerciales y enseñanzas comerciales; registro y renovación de nombres de dominio; obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; inscripción de fusiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, inscripción de licencias de uso, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de todos los asuntos relacionados con nombres de dominio; presentación y tramitación de oposiciones, acciones de cancelación, acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho, medidas cautelares, acciones por infracción de derechos, y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial, competencia desleal y protección del consumidor,

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amistosos, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos de propiedad industrial, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de los derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los días del mes de de 2009

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On 9th day of September
this
2009, the undersigned Notary

A los días del mes de
de 20, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That 1.) Dr. CSUTORÁS Lászlóné
2.) TÓTHNÉ HAZSLINSZKY Ágnes
of legal age and 1.) 2093 Budajenő, Szőlő u. 25.
domiciled in 2.) 1196 Budapest, Jókai u. 76.
set his hand on the foregoing
document.

1. Que
mayor y domiciliado
en
suscrió de su puño y letra el documento que antecede.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has
legal capacity to execute the instrument.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el
otorgamiento.

3. That the grantor has executed the foregoing document
as
1.) Manager, Intellectual Property Department
2.) Area Manager
of the corporate person

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter
de
de la persona jurídica

4. That the corporate person

4. Que la persona
jurídica

Richter Gedeon Nyrt.

having its home office in H-1103 Budapest, Gyomrői út 19-21.
is duly organized, has present legal existence and that the
purposes for which the power of attorney is granted are within the scope
of its corporate purposes.

con sede en
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que
el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that
his/her representation is legal.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta
y que ésta es legítima.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following
authentic documents for such purpose exhibited to me and which I
mention specifically, giving their dates and their origin or source:

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes
documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que
menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

(Please indicate here the documents such as the articles of
incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors
and their dates, on which the notary relied to grant the
certification)

Trade register Extract issued by the Ministry of Justice and Law
Enforcement on 25 August 2009

Notary Public
Notarial certification enclosed

El Notario Público



Dr. Bókai Judit közjegyző

Budapest, II. ker. Kapás u. 31., V. em. 43.
Postacím: 1277 Budapest, Pf. 86.
Tel: 201-5083, 212-4265, Fax: 212-4275



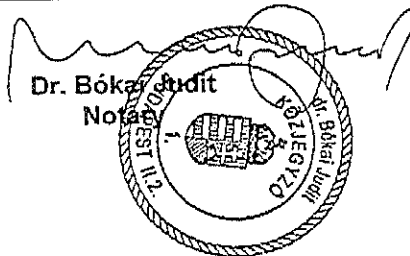
English Licence No: 35.167/1991.IM.III.
File No.: 111015/ 6440 - 6439 /2009.

— I hereby certify that the document attached hereto was signed by **Dr. Csutorás Lászlóné** (born Szigetvár, on 24th of January 1953., mother's name: Gaál Erzsébet), identified by her Hungarian Passport No. BB1741234, residing in Hungary, H-2093 Budajenő, Szőlő u. 25., and by

Ms. Tóthné Hazslinszky Ágnes Katalin (born: Budapest, on 18th of September 1955., mother's name: dr. Tamásy Lenke Vilma), identified by her Hungarian Identity Card No. 956848BA, residing in Hungary, 1196 Budapest, Jókai u. 76.

— I further certify that **Dr. Csutorás Lászlóné and Ms. Tóthné Hazslinszky Ágnes Katalin** are entitled to act as Manager, Intellectual Property Department, and Area Manager of Richter Gedeon Nyrt. of H-1103 Budapest, Gyömrői u.19-21., Hungary, identified by the Trade Register Extract of the Metropolitan Court as Court of Registration under the registration No.01-10-040944.

— Budapest, this 09th (ninth) day of September in the year of 2009 (two thousand and nine).



APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Ország: **MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Country: **REPUBLIC OF HUNGARY**

Ezt a közokiratot
This public document

2. Írta alá: **dr. Bókai Judit**
Has been signed by:

3. Minőségében eljárva: **közjegyző / Notary**
Acting in the capacity of:

4. Az okirat pecsétjével
(bélyegzőlenyomatával) van ellátva: **dr. Bókai Judit közjegyző / Notary**
Bears the seal/ Stamp of:

Tanúsítja
Certified

5. Helység: **Budapest**
At:

6. Időpont: **2009. szeptember 10.**
(év) (hónap) (nap)
Date: (year) (month) (day)

7. Kiállító: **Magyar Országos Közjegyzői Kamara**
By: **Hungarian Chamber of Civil Law Notaries**

8. Ügyszám: **A01/2009/4506**
No.:

9. Pecsét (bélyegzőlenyomat):
Seal/tamp:

10. Aláírás:
Signature:

dr. Gyimóthy Eszter

