



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

(21) **PI0620105-9 A2**

(22) Data de Depósito: 12/07/2006
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/365
A61K 31/455
A61P 3/04

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM SUBSTÂNCIAS INIBIDORAS DAS LIPASES INTESTINAIS COMBINADAS COM UM COMPLEXO O-COORDENADO DE DINICOTINATO DE CROMO PARA SEU USO NO TRATAMENTO E CONTROLE DA OBESIDADE OU SOBREPESO

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2005 MX PA/A/2005/014090

(73) Titular(es): World-Trade Import-Export, Wtie AG

(72) Inventor(es): Josefina Santos Murillo, Maria Elena García Armenta, Patricia García Armenta, Victor Guillermo Álvarez Ochoa

(74) Procurador(es): ORLANDO DE SOUZA

(86) Pedido Internacional: PCT MX2006000071 de 12/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/073134de 28/06/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM SUBSTÂNCIAS INIBIDORAS DAS LIPASES INTESTINAIS COMBINADAS COM UM COMPLEXO O-COORDENADO DE DINICOTINATO DE CROMO PARA SEU USO NO TRATAMENTO E CONTROLE DA OBESIDADE OU SOBREPESO. A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica produtora de medicamentos para o controle da obesidade e o sobrepeso. Mais especificamente, se trata de uma composição formada por uma substância inibidora das lipases intestinais e um complexo O-coordenado de Dinicotinato de Cromo. A composição se caracteriza em que tal combinação ou associação consiste de uma substância selecionada inibidora das lipases intestinais conhecidas como Orlistat e um complexo O-coordenado de Dinicotinato de Cromo; os quais produzem um produto com efeito sinérgico para o tratamento da obesidade e o sobrepeso, com menores efeitos secundários.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM SUBSTÂNCIAS
INIBIDORAS DAS LIPASES INTESTINAIS COMBINADAS COM UM
COMPLEXO O-COORDENADO DE DINICOTINATO DE CROMO PARA SEU USO
NO TRATAMENTO E CONTROLE DA OBESIDADE OU SOBREPESO

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica preparadora de medicamentos para o controle de obesidade e sobrepeso, em particular. Mais particularmente, se refere a
10 uma combinação de substâncias inibidoras das lipases intestinais como é o Orlistat combinado com um complexo O-coordenado de Dinicotinato de cromo como é o dinicotinato de cromo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

15 No México, em geral, se vem prestando maior atenção aos problemas de desnutrição que aos de má nutrição por excesso. Sem dúvida, as mudanças que o país vem experimentando e o processo de transição epidemiológica pelo qual atravessa, indicam que a má nutrição por excesso
20 também pode constituir um problema de saúde pública importante. A crescente urbanização e o desenvolvimento econômico produzem mudanças nas condições e nos estilos de vida. Estas mudanças podem gerar modificações na dieta e nos padrões de atividade física da população, o que pode
25 aumentar o risco de obesidade.

Informação precedente tanto de países desenvolvidos como em desenvolvimento, indica que o risco de sofrer obesidade não é homogêneo entre as distintas faixas socioeconômicas e educativas da população. Nos Estados
30 Unidos, até antes de 1980, a predominância de obesidade em

crianças era maior entre faixas socioeconômicas altas. Sem dúvida, recentemente foi detectado um aumento na predominância em pré-escolares de baixos ingressos. Do mesmo modo, ocorre predominância mais alta entre crianças
5 de baixos ingressos, hispanos ou índios americanos, em comparação com as de outros grupos étnicos. A obesidade entre adultos nos Estados Unidos é mais freqüente entre pessoas de baixos recursos econômicos e entre a população afro- americana e México norteamericana.

10 O termo obesidade implica em um excesso de tecido adiposo, mas o difícil é definir o significado do termo excesso.

Quando a ingestão de energia supera o gasto, o excesso de calorias se deposita no tecido adiposo e, se este
15 balanço positivo se mantém, se produz obesidade: portanto são dois componentes no equilíbrio de peso e qualquer anomalia de um deles (ingestão ou gasto) pode produzir obesidade.

Devido a sua magnitude e transcendência é considerado
20 no México como um problema de Saúde Pública como demonstra o resultado da Pesquisa Nacional de Saúde 2000, que desde baixa idade existe uma elevada tendência de sobrepeso e obesidade, já que nos adolescentes foi registrado 29% de sobrepeso e obesidade e referente aos adultos em mulheres
25 de 20-59 anos se obteve 36,1% de sobrepeso e 28,1% de obesidade nos homens da mesma faixa etária 40,9% de sobrepeso e 18,6% de obesidade.

Fatores genéticos: pesquisas recentes sugerem que, em média, a influência genética contribui em 33%
30 aproximadamente ao peso do corpo, mas esta influência pode

ser maior ou menor em uma pessoa em particular.

Fatores socio-econômicos: estes fatores influenciam fortemente na obesidade, sobretudo entre as mulheres. Em alguns países desenvolvidos, a frequência da obesidade é
5 mais que o dobro entre as mulheres de nível socio-econômico baixo que entre as de nível mais alto. O motivo pelo qual os fatores socio-econômicos tem uma influência tão poderosa sobre o peso das mulheres não se entende por completo, mas se sabe que as medidas contra a obesidade aumentam com o
10 nível social. As mulheres que pertencem a grupos de um nível socio-econômico mais elevado têm mais tempo e recursos para fazer dietas e exercícios que as permitem adaptar-se a estas exigências sociais.

Fatores psicológicos: Os transtornos emocionais, que
15 durante um tempo foram considerados como uma importante causa da obesidade se consideram atualmente como uma reação aos fortes prejuízos e a discriminação contra as pessoas obesas. Um dos tipos de transtorno emocional, a imagem negativa do corpo, é um problema grave para muitas mulheres
20 jovens obesas. Isso conduz a uma insegurança extrema e mal estar em certas situações sociais.

Fatores relativos ao desenvolvimento: um aumento do tamanho ou do número de células adiposas, ou ambos, se soma à quantidade de gordura armazenada no corpo. As pessoas
25 obesas, em particular as que vêm desenvolvendo a obesidade durante a infância, podem ter uma quantidade de células gordurosas até cinco vezes maior que as pessoas de peso normal. Devido a não se poder reduzir o numero de células, só se pode perder peso reduzindo a quantidade de gordura em
30 cada célula.

Atividade física: A atividade física reduzida é provavelmente uma das razões principais para o crescimento da obesidade entre as pessoas da alta sociedade. Em algumas, os Estados Unidos, por exemplo, a obesidade é hoje
 5 duas vezes mais freqüente que no ano 1900, onde o limite médio de calorias consumidas diariamente vem diminuído uns 10 %. As pessoas sedentárias necessitam de menos calorias. O aumento da atividade física faz com que as pessoas de peso normal comam mais, mas pode ser que não ocorra o mesmo
 10 nas pessoas obesas.

Hormonais: Alguns transtornos hormonais podem causar obesidade, como são a síndrome de Cushing, insuficiência suprarrenal, diabetes etc.

Lesão do cérebro: Só em muito poucos casos, uma lesão
 15 do cérebro, especialmente do hipotálamo, pode dar como resultado obesidade.

Fármacos: Certos fármacos utilizados freqüentemente causam aumento de peso, como a prednisona (um corticosteróide) e muitos anti-depressivos, assim como
 20 também muitos outros fármacos que se utilizam para curar os transtornos psicológicos.

A obesidade é um estado precursor de diabetes tipo 2, no entanto, nem todos os obesos desenvolvem diabetes.

COMPLICAÇÕES DA OBESIDADE:

25 Problemas cardiovasculares
 Arterioscleroses
 Diabetes mellitus tipo 2
 Problemas respiratórios
 Problemas osteoarticulares
 30 Problemas digestivos

Problemas renais

Problemas cutâneos

Problemas gonadais

Problemas gestacionais

5 Problemas sexuais

Problemas neurológicos

Problemas hematológicos

Infecções

Problemas parentais

10 Problemas cirúrgicos e anestésicos

Problemas oncológicos

Problemas psicológicos

Problemas sociais

Mortalidade

15 Suicídio

O número de pessoas que sofrem de obesidade é o dobro entre as idades de 20 e 50 anos e drasticamente se reduz depois desta idade. As pessoas que sofrem de sobrepeso e obesidade se associam com uma alta frequência as

20 enfermidades crônico-degenerativas como é a diabetes mellitus tipo II, observando-se que em muitas ocasiões quando coexistem ambas as patologias é difícil o controle glicêmico, dando como resultado uma resistência à insulina com as conseqüências catastróficas de ambas patologias.

25 Existem diferentes tipos de medicamentos utilizados na terapia anti-obesidade, sem dúvida foi observado que uma terapia combinada é mais efetiva nesta patologia em comparação com a monoterapia encontrando-se altos índices de fracassos terapêuticos.

30 Como foi comentado, dentro dos medicamentos utilizados

se encontram vários, no entanto, é nosso interesse revisar os inibidores da lipase intestinal e o complexo O-coordenado de dinicotinato de cromo.

ORLISTAT

5 O orlistat é um inibidor da lipase gastrintestinal produzido pelo *Streptomyces toxytricini* que se utiliza para o tratamento da obesidade e a manutenção do peso em conjunto com uma dieta hipocalórica. O orlistat atua em nível local, impedindo a absorção das gorduras da dieta. O
10 orlistat está indicado para pacientes com um índice de peso corporal ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² se adicionalmente estão presentes outros fatores de risco (hipertensão, diabetes ou dislipidemia). Os resultados de um estudo clínico de dois anos de duração realizado em 18 centros mostrou uma redução
15 de peso significativa em pacientes com um índice de massa corporal entre 30 e 43 kg/m². Ao mesmo tempo se observou uma redução da insulina em jejum e das LDLs.

DINICOTINATO DE CROMO

Complexo O-coordenado de dinicotinato de cromo. A
20 fonte natural mais importante de cromo é a levedura de cerveja, encontrando-se também o cromo em outros produtos alimentícios como a carne vermelha, o fígado, o queijo, em algumas nozes, nos germes e cascas de cereais. As leveduras de cerveja contém diversos tipos de complexos cromados.

25 Entre estes complexos cromados, somente 10% apresenta as propriedades de substrato de FTG e vem sido reconhecido como o ácido nicotínico, no qual forma compostos cromados.

Estes complexos vêm sendo sintetizados, sendo o de maior atividade biológica e eficácia o complexo O-coordenado de dinicotinato de cromo, demonstrando suas
30

propriedades de atividade potenciadora da insulina tanto *in vivo* como *in vitro*.

O cromo é um oligoelemento que intervém como cofator de diversos complexos bioativos endógenos, o mais conhecido
5 é, o complexo niacina-cromo-niacina, que é um componente essencial do Fator de tolerância para a Glicose.

Este fator regula e promove a atividade da insulina aumentando sua eficácia, e com isso se mantém a homeostasia energética, proporcionando os níveis adequados de glicose
10 no sangue, os quais dependem por sua vez, tanto do aporte alimentício das reservas (glicogênio, gorduras, etc.) e dos requerimentos induzidos pela atividade momentânea do indivíduo.

Em resumo, a base em que se sustenta o tratamento
15 sobre os procedimentos encaminhados a desequilibrar a equação de balanço energético a favor do consumo calórico, sobretudo naqueles pacientes com obesidade e sobrepeso. O tratamento farmacológico se dirige a impedir a absorção das gorduras da dieta e a favorecer regulando e promovendo a
20 atividade da insulina aumentando sua eficácia.

BREVE DESCRIÇÃO DO INVENTO

A presente invenção descreve uma combinação farmacêutica que compreende uma combinação de substâncias inibidoras das lipases intestinais como é o Orlistat e/ou
25 quaisquer de seus sais, combinado com um complexo O-coordenado de dinicotinato de cromo como é o dinicotinato de cromo, para o uso farmacológico da composição no tratamento e controle da obesidade ou sobrepeso.

Depois de múltiplas provas pode-se deduzir que o
30 Orlistat em uma modalidade, pode estar em uma concentração

de 120 mg por unidade de dosificação.

No que diz respeito ao Dinicotinato de cromo, se pode demonstrar que uma boa concentração é de 2 mg por unidade de dosificação.

5 DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

De acordo com a presente invenção, realizou-se uma composição farmacológica que compreende uma combinação de substâncias inibidoras das lipases intestinais com um complexo 0-combinado de Dinicotinato de cromo, cuja
10 combinação produz um efeito sinérgico na perda de peso, com uma melhor atividade da insulina, com menor quantidade de ingredientes, é melhor tolerada e com menores efeitos adversos em pacientes Obesos com Diabetes tipo 2.

EXEMPLO 1

15 Realizamos um estudo aberto prospectivo duplo cego, comparativo e cruzado, a fim de avaliar a porcentagem de pessoas com obesidade moderada - severa IMC 32 a 34,9 kg/m² ou com IMC superior a 35 kg/m², diabéticos de difícil controle apesar da ingestão oral de hipoglicemiantes, dieta
20 e exercício.

O estudo incluiu 36 indivíduos com idade média de 48,3 anos, predominando o sexo masculino 22/14 em relação ao sexo feminino. Os indivíduos inscritos contavam com o antecedente de serem diabéticos tipo 2 com 6 anos de
25 evolução em média, com controle irregular em suas taxas de glicemia sendo em média de 184mg/dl, além disso, todos os indivíduos contavam com o antecedente do consumo regular de até 3 fármacos hipoglicemiantes sem conseguir um controle adequado. O estudo teve uma duração de 24 semanas.

30 RESULTADOS

Uma vez cumpridos os critérios de inclusão deu-se início a ingestão do medicamento de estudo consistindo em Orlistat e dinicotinato de cromo a 18 indivíduos nos quais formaram o Grupo 1, e o Grupo 2. Os pacientes receberam
5 terapia a base de Orlistat puro acompanhado com seu esquema hipogluceante de costume.

Durante o estudo, no grupo 1, se observou uma redução significativa nas taxas de glicemia comparadas com a admissão, documentando-se taxas na inspeção basal de 196
10 mg/dl a 110 mg/dl ao final da terapia, além de que foi necessário ajustar as doses de hipoglicemiantes oral e reduzir paulatinamente o número de fármacos administrados. Observou-se uma redução de peso estatisticamente significativa com uma redução do IMC de 33,6kg/m² a 29,4
15 kg/m².

E no grupo 2 os indivíduos continuaram com obesidade com reduções não estatísticas de aproximadamente 400 a 500 g em relação a primeira inspeção basal, no entanto, observou-se uma redução dos níveis de glicemia em forma
20 discreta, com uma melhor resposta à hipoglicemiantes oral, no entanto, este dado não foi estatisticamente significativo.

Se reportou um evento adverso caracterizado por evacuações semi-líquidas nas quais não foi indicada terapia
25 concomitante nem suspender a terapia de estudo.

CONCLUSÕES

A combinação Orlistat/Dinicotinato de cromo demonstrou ser eficaz tanto na redução de peso e o IMC, assim como no aumento da eficácia da insulina. Resultando um controle adequado nos números
30 de glicemia em indivíduos diabéticos tipo 2 de difícil controle.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica sinérgica caracterizada pelo fato de que compreende uma combinação sinérgica de um inibidor da lipase intestinal e um complexo O-coordenado de dinicotinato de cromo para o tratamento da obesidade e o sobrepeso.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende a combinação sinérgica, na qual o inibidor da lipase intestinal é o Orlistat e/ou qualquer de seus sais e um complexo O-coordenado de dinicotinato de cromo conhecido como dinicotinato de cromo e/ou qualquer de seus sais.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato da combinação de ingredientes oferecer um produto com propriedades melhoradas, produzindo um efeito sinérgico.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato da combinação de ingredientes reduzir o índice de massa corporal (IMC), reduzir o tamanho dos adipócitos (células gordurosas), aumentar o gasto energético por aumento da termogênese, sem reações adversas.

5. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 3 ou 4, caracterizada pelo fato do medicamento que requer uma dose menor ser o Orlistat, para sua administração uma vez ao dia.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato do Orlistat se encontrar presente em uma concentração de 120 mg por unidade de dosificação.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato do Dinicotinato de cromo se encontrar presente em uma concentração de 2 mg por unidade de dosificação.

5 8. Uso da composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que é para o tratamento e controle da obesidade e o sobrepeso.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPRENDEM SUBSTÂNCIAS
INIBIDORAS DAS LIPASES INTESTINAIS COMBINADAS COM UM
COMPLEXO O-COORDENADO DE DINICOTINATO DE CROMO PARA SEU USO
NO TRATAMENTO E CONTROLE DA OBESIDADE OU SOBREPESO

- 5 A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica produtora de medicamentos para o controle da obesidade e o sobrepeso. Mais especificamente, se trata de uma composição formada por uma substância inibidora das lipases
- 10 intestinais e um complexo O-coordenado de Dinicotinato de Cromo. A composição se caracteriza em que tal combinação ou associação consiste de uma substância selecionada inibidora das lipases intestinais conhecidas como Orlistat e um complexo O-coordenado de Dinicotinato de Cromo; os quais
- 15 produzem um produto com efeito sinérgico para o tratamento da obesidade e o sobrepeso, com menores efeitos secundários.