



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0810954-0 A2



(22) Data do Depósito: 29/05/2008

(43) Data da Publicação Nacional: 11/08/2020

(54) **Título:** "MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE SOFRENDO DE DISTÚRBIO METABÓLICO, MÉTODO PARA TRATAR PELO MENOS UM TRANSTORNO NÃO-METABÓLICO EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA TRATAR PELO MENOS UM TRANSTORNO METABÓLICO E PELO MENOS UM TRANSTORNO NÃO-METABÓLICO EM UM PACIENTE MÉTODO PARA TRATAR PELO MENOS UMA DOENÇA VASCULAR EM UM PACIENTE E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA EFICAZ PARA TRATAMENTO DE SÍNDROME METABÓLICO, DIABETES DO TIPO 2, OBESIDADE, OU PRÉ-DIABETES"

(51) **Int. Cl.:** A01N 61/00; A61K 31/00.

(30) **Prioridade Unionista:** 28/05/2008 US 12/154,907; 29/05/2007 US 60/932,071.

(71) **Depositante(es):** VEROSCIENCE, LLC..

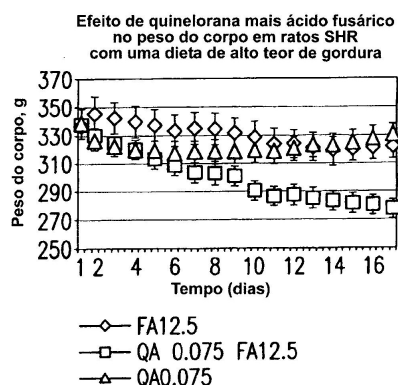
(72) **Inventor(es):** ANTHONY H. CINCOTTA.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2008006899 de 29/05/2008

(87) **Publicação PCT:** WO 2008/150480 de 11/12/2008

(85) **Data da Fase Nacional:** 27/11/2009

(57) **Resumo:** MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE SOFRENDO DE UM DISTÚRBIO METABÓLICO, MÉTODO PARA TRATAR PELO MENOS UM TRANSTORNO NÃO-METABÓLICO EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA TRATAR PELO MENOS UM TRANSTORNO METABÓLICO E PELO MENOS UM TRANSTORNO NÃO-METABÓLICO EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA TRATAR PELO MENOS UMA DOENÇA VASCULAR EM UM PACIENTE E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA EFICAZ PARA TRATAMENTO DE SÍNDROME METABÓLICA, DIABETES DO TIPO 2, OBESIDADE, OU PRÉ-DIABETES. A presente invenção é dirigida a um método para tratar um paciente sofrendo de síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, compreendendo a etapa de aumentar a proporção da atividade neuronal dopaminérgica para a atividade neuronal noradrenérgica dentro do sistema nervoso central e, particularmente, do hipotálamo do sistema nervoso central do paciente.



"MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE SOFRENDO DE UM DISTÚRBO METABÓLICO, MÉTODO PARA TRATAR PELO MENOS UM TRANSTORNO NÃO-METABÓLICO EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA TRATAR PELO MENOS UM TRANSTORNO METABÓLICO E PELO MENOS UM TRANSTORNO NÃO-METABÓLICO EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA TRATAR PELO MENOS UMA DOENÇA VASCULAR EM UM PACIENTE E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA EFICAZ PARA TRATAMENTO DE SÍNDROME METABÓLICA, DIABETES DO TIPO 2, OBESIDADE, OU PRÉ-DIABETES".

10 Campo da invenção

A presente invenção é dirigida a um método para tratamento de síndromes metabólicas, obesidade, pré-diabetes ou condições metabólicas das mesmas, ou diabetes do tipo 2 e, mais particularmente, a um método para tratar a síndrome metabólica, obesidade, pré-diabetes ou condições metabólicas dos mesmos, ou diabetes do tipo 2 através da administração a um paciente de uma composição farmacêutica que aumenta a proporção da atividade neuronal dopaminérgica para a neuronal noradrenérgica dentro do sistema nervoso central, particularmente, o hipotálamo do sistema nervoso central do paciente.

A crise de saúde global de obesidade, diabetes e distúrbios metabólicos relacionados tem sido bem estabelecida antes da virada deste século 21. A prevalência de cada um dos diabetes do tipo 2, obesidade, pré-diabetes, e síndrome metabólica alcançou proporções pandêmicas de amplitude mundial e supõem-se que sua prevalência continue aumentando na próximas duas décadas, exacerbando ainda a corrente da crise de saúde mundial em torno destas doenças é estimado no diagnósticos das pessoas com diabetes que excederá 350 milhões globalmente até 2030 (Wild, S., "Diabetes Care", 2004, 27:1047). O diabetes e sua co-morbidez associada continua a exigir um preço excepcionalmente elevado em ambos os pacientes e para o sistema de cuidados da saúde. Nos Estados Unidos, o diabetes representa 11% dos gastos com o sistema de saúde norte-americano com doença cardiovascular,

considerando aproximadamente 20% dos custos médicos diretos anuais para o diabetes (www.diabetes.org). Apesar dos esforços concentrados para reduzir os fatores de risco cardiovasculares nos pacientes com diabetes, 65% dos pacientes com diabetes irão morrer a partir de doenças cardíacas e derrame e o fato remanescente é que o diabetes do tipo 2 aumenta o risco para as doenças cardiovasculares duas vezes para o homem e três vezes para a mulher, relativamente em relação aos indivíduos de gênero compatível sem o diabetes do tipo 2 (Conroy, Eur. Heart J., 2003, 24> 987). A prevalência da obesidade, pré-diabetes e síndrome metabólica, cada um aumentando também mundialmente com a população estimada que dobra pelo menos a prevalência de diabetes do tipo 2 e cada um destes distúrbios metabólicos conduz ao risco de doenças cardiovasculares, a principal causa de morte no mundo (Francischetti, E.A., et al., "Int. J. Clin. Pract", 2007, 61:269, Grundy SM, Arterioscler Thromb Vasc. Bio.", 2008, 28:629; Stein PK, et al., "Diabet. Med.", 2007, 24:855). É evidentemente óbvio que a segurança e o tratamento eficaz para qualquer um e, particularmente, todos estes distúrbios transmitiriam não - paralelamente o benefício significativo para a humanidade e que qualquer prospecto para o desenvolvimento da referida terapia global seria o foco de interesse da pesquisa e do desenvolvimento pela indústria da saúde e a academia mundial por estas muitas razões. Esta invenção provê um paradigma novo e não conhecido anteriormente o qual preenche as falhas para se conseguir o sucesso no tratamento destes distúrbios metabólicos.

Breve descrição da técnica

A obesidade (comumente definida como um índice de massa corpórea, aproximadamente $>30 \text{ kg/m}^2$) é frequentemente associado com uma variedade de condições patológicas tais como hiperinsulinemia, resistência a insulina, diabetes, hipertensão, e dislipidemia. Cada uma destas condições contribui para o risco de doença cardiovascular.

Junto com a resistência a insulina, a hipertensão, e a dislipidemia, a obesidade é considerada como sendo um componente da Síndrome Metabólica (também conhecida como Síndrome X) que junto com a sinergia, potencializa a
5 doença cardiovascular. Mais atualmente, o "Programa de Educação Nacional do Colesterol dos EUA", foi classificado de síndrome metabólica por preencher três dos cinco critérios a seguir: nível de glicose em jejum, de pelo menos 110 mg/dl, nível de triglicérides no
10 plasma, pelo menos 150 mg/dl (hipertrigliceridemia), HDL colesterol abaixo de 40 mg/dl em homens ou abaixo de 50 mg/dl em mulheres, pressão sanguínea de pelo menos 130/85 mm Hg (hipertensão), e obesidade central, com a obesidade central sendo definida como circunferência da cintura
15 abdômen maior que 40 polegadas para homens e maior que 35 polegadas para mulheres. A "Associação Americana de Diabetes" estima que 1 em cada 5 pessoas acima do peso sofrem de Síndrome Metabólica.

De acordo com o guia da "Associação Americana de
20 Diabetes", a ser diagnóstica do diabetes do tipo 2, um indivíduo deve ter um nível de glicose no plasma em jejum maior que ou igual a 126 mg/dl ou um teste de tolerância a glicose oral de 2 horas (OGTT), um valor de glicose no plasma maior que ou igual a 200 mg/dl (Diabetes Care,
25 26:S5-S20, 2003). Uma condição relacionada denominada com pré-diabetes é definida como tendo um nível de glicose em jejum maior que 100 mg/dl mas menor que 126 mg/dl ou um nível de glicose no plasma OGTT de 2 horas maior que 140 mg/dl mas menor que 200 mg/dl. O aumento das evidências
30 sugere que a condição de pré-diabetes pode ser um fator de risco para desenvolvimento de doenças cardiovascular (Diabetes Care, 26:2910-2914, 2003). A pré-diabetes, também relacionado com a tolerância a glicose defeituosa
ou uma glicose em jejum defeituosa é o maior fator de
35 risco para o desenvolvimento do diabetes melitus do tipo 2, doenças cardiovasculares e mortalidade. Muitos focos tem resultado no desenvolvimento de intervenções

terapêuticas que previnem o desenvolvimento do diabetes do tipo 2 através do tratamento eficaz do pré-diabetes (Pharmacotherapy, 24:362-71, 2004).

A síndrome metabólica (MS), também relacionada como Síndrome X, é um outro distúrbio metabólico que afeta outro caminho e sistemas no corpo. Originalmente, a síndrome metabólica foi definida como um conjunto de distúrbios metabólicos (incluindo obesidade, resistência a insulina, hipertensão, e dislipidemia primariamente hipertrigliceridemia), que sinergiza o potencial para doença cardiovascular. Mais recentemente (2001), o "Programa de Educação Nacional de colesterol dos EUA" (NCEP), classificou a síndrome metabólica quando apresentando qualquer um do três dos cinco critérios a seguir: nível de glicose em jejum de pelo menos 110 mg/dl, nível de triglicérides no plasma de pelo menos 150 mg/dl (hipertrigliceridemia), HDL colesterol abaixo de 40 mg/dl em homens ou abaixo de 50 mg/dl em mulheres, pressão sanguínea de pelo menos 130/85 mm Hg (hipertensão), e obesidade central, com obesidade central sendo definida como uma circunferência cintura abdominal maior que 40 polegadas para homens e 35 polegadas para mulheres. Atualmente, existem três outras definições internacionalmente conhecidas para a síndrome metabólica como a seguir: (1) Organização Mundial da Saúde; (2) Associação Americana do Coração/Nacional do Coração, Instituto de Pulmão e Sangue (AHA/NHLBI); e (3) Federação Internacional de Diabetes (IDF). As definições da Síndrome Metabólica através de WHO, AHA/NHLBI e IDF são muito similares na definição de NECP e todos usam o mesmo parâmetro metabólico para definir a síndrome, mas a WHO também inclui a avaliação dos níveis de insulina em jejum (Moebus S., et al., "Cardiovascular Diabetology", 6:1-10, 2007; Athyros VG, et al., "Int. J. Cardiology", 117:204-210, 2007). Diferenças sutis ainda no limiar destes parâmetros metabólicos requeridos por ser classificados como tendo a síndrome entre estas diferentes definições

podem resultar em classificações diferentes de um indivíduo particular como tendo ou não tendo a síndrome de acordo com estas definições diferentes.

Também a prevalência da doença cardiovascular (CVD) com MS varia em função da definição utilizada. (Moebus S, et al., "Cardiovascular Diabetology", 6:1-10, 2007; Athyros, V.G., et al., "Int. J. Cardiology", 117: 204-210, 2007). Notavelmente, nenhum destas definições amplamente utilizadas de MS emprega o estado pró-inflamatório vascular, o estado pró-coagulativo, estado pró-oxidante, ou disfunção endotelial para definir a síndrome. Entretanto, estes transtornos bioquímicos não-metabólicos estão frequentemente associados com MS. Um termo mais recente para MS mais pato-fisiologia de vasos sanguíneos (descritos acima) tem sido designados de risco cardio-metabólico. A "Associação Americana de Diabetes" estima que 1 em cada 5 pessoas acima do peso sofrem de síndrome metabólica.

Embora estes distúrbios e doenças estejam relacionados, é claro que eles têm patologias individuais e distintas. Por esta razão, os fármacos utilizados para tratar um distúrbio (diabetes do tipo 2) podem não ser eficazes contra um outro distúrbio (síndrome metabólica). Por exemplo, os fármacos que são eficazes no tratamento do diabetes do tipo 2 ou do pré-diabetes tem pouco ou nenhum efeito em um tratamento seguro e eficaz da síndrome metabólica. Adicionalmente, determinados fármacos utilizados para tratar diabetes do tipo 2 ou pré-diabetes pode aumentar a pressão do sangue (hipertensão) ou causar o ganho de peso no indivíduo tomando a medicação. Por exemplo, tiazolidinedionas utilizado no tratamento do diabetes do tipo 2 causa o ganho de peso e tem efeitos colaterais na hipertensão e hipertrigliceridemia. A insulina, que é um hormônio utilizado para tratar o diabetes do tipo 2 pode potencializar a hipertensão e o ganho de peso. Além disso, fármacos anti-hipertensivos não necessariamente tratam a dislipidemia ou a obesidade,

e muitos podem agravar a sensibilidade a insulina ao invés de melhorá-la. Não é, portanto, antecipada a conclusão que uma vez que o fármaco é um agente anti-diabetes eficaz, que será um tratamento eficaz para patologias metabólicas e/ou não-metabólicas da síndrome metabólica. Uma vez que as pessoas com a síndrome metabólica não tem uma doença existente, mas tem uma biologia que anuncia a doença posterior, o critério para a segurança também são muito maiores quando considerado um agente farmacêutico para o tratamento desta síndrome. Uma vez que a síndrome metabólica é diagnosticada como sendo um critério severo (como descrito acima) também abrange anomalias vasculares tal como disfunção endotelial, condição pró-inflamatória vascular, e condição pró-coagulativa vascular, o tratamento da síndrome metabólica de acordo com a presente invenção inclui, ainda:

- a) tratamento da disfunção endotelial associada com doença cardiovascular;
- b) tratamento da hipertensão, estado pró-inflamatório, e estado pró-coagulativo simultaneamente. Exemplos de marcadores de sangue do estado pró-inflamatório incluem, mas não estão limitados a: proteína C-reativa, proteína amilóide A no soro; interleucina 6, interleucina 1, Fator-alfa de necrose tumoral, homocisteína, e contagem de célula branca no sangue. Exemplos de marcadores de estado pró-coagulativo no sangue incluem, mas não estão limitados a: viscosidade do hematócrito, agregação de célula vermelha, inibidor 1 do ativador de plasminogênio, fibrinogênio, fator van Willebrand, Fator VII, Fator VIII, e Fator IX;
- c) tratamento de pelo menos dois de hipertensão, estado pró-inflamatório vascular, ou estado pró-coagulativo simultaneamente; e
- d) tratamento de pelo menos um de hipertensão, estado pró-inflamatório vascular, ou estado pró-coagulativo.

O endotélio pode modificar fatores circulantes bem como

sintetizar e liberar fatores que influenciem a saúde e a doença cardiovascular. A disfunção endotelial é caracterizada através de alterações em modulação do endotélio vascular que favorece ou potencializa a vaso-
 5 constrição, um estado pró-coagulante, e/ou um estado pró-inflamatório bem como outros processos bioquímicos que contribuem todos para o início e o progresso de arterioesclerose ("Am. J. Cardiol.", 91(12A): 3H-11H, 2003; "Am.J. Cardiol.", 115, Suppl. 8A:99S-106S, 2003) ou
 10 arterioesclerose (Nigam, A., et al., "Am. J. Cardiol"., 92: 395-399, 2003; Cohn JN, et al., Hipertensão, 46:217-220, 2005; Gilani M. et al., "J. Am. Soc. Hypertens", 2007).

Uma complicação significativa que surge no tratamento do
 15 distúrbio metabólico é que a patologia individual da síndrome metabólica difere em sua natureza e magnitude se apresentado sozinho ou como parte da síndrome, uma vez que as patologias da síndrome tendem a sinergizar a produção aumentada de riscos de morbidade e mortalidade
 20 (Revisão em GM REaven, "Diabetes, Obesity, and Metabolism", 4: (Suppl. 1) S13-S-18, 2002). Em outras palavras, um indivíduo com síndrome metabólica carrega um risco aumentado diferente de doença cardiovascular como resultado de seu/sua hipertensão mais do que um indivíduo
 25 hipertenso sem a síndrome metabólica. Atualmente, a "Administração de Alimentos e Fármacos norte-americana" não aprovou o uso de qualquer fármaco para o tratamento da síndrome metabólica. A definição atual da síndrome metabólica através das outras definições de NCEP como
 30 descrito acima se refere aos transtornos metabólicos e não incluem aspectos de patologia bioquímica não-metabólica, associada com a síndrome, tal como, um estado pró-coagulativo, estado pró-inflamatório, estado pró-oxidante, ou disfunção endotelial. Estes transtornos
 35 bioquímicos não-metabólicos contribuem ainda significativamente para a doença cardiovascular pelos mecanismos que não necessariamente envolvem a deposição

de lipídios e suas conseqüências criadas pela formação de placas nas paredes medianas internas dos vasos (definida como espessura e endurecimento da parede do vaso) que pode ter conseqüências devastadoras na saúde vascular e

5 potenciar doenças vasculares tais como grandes danos nos vasos, infarto do miocárdio, derrame, e doença vascular periférica (Safar ME, Frohlich ED (eds.) "Atherosclerosis - Large Arteries and Cardiovascular Risk". McEniery, CM, et al., "Adv. Cardiol. Basel., Karger, vol. 44, PP. 160-

10 172; Laurent S., et al., "Eur. Heart J.," 27: 2588-2605, 2006). Estas patologias bioquímicas não-metabólicas predispõem o indivíduo ao endurecimento aumentado da parede dos vasos através da alteração da estrutura bioquímica e da arquitetura dentro das camadas celulares

15 da parede (ou seja, dos componentes da matriz extracelular, tal como o colágeno e a elastina, etc.) e através da mudança do estado contrátil das células do músculo liso neste (Safar, ME Frohlich ED (eds) "Atheroscleoris - Large Arteries and Cardiovascular

20 Risk", McEniery CM, et al., "Adv. CArdiol. Basel", Karger, vol. 44, PP. 160-172). As referidas mudanças podem efetuar dos danos vasculares frequentemente em um período de tempo muito mais curto do que aqueles transtornos metabólicos da síndrome metabólica

25 predispondo à arterioesclerose. Além disso, estes transtornos não-metabólicos podem adicionar àqueles distúrbios metabólicos definindo a síndrome metabólica para exacerbar a doença vascular. E, a arterioesclerose pode predispor um para a arterioesclerose (XX). Uma vez

30 que a arterioesclerose frequentemente precede e potencializa a arterioesclerose, a capacidade de tratar com sucesso a arterioesclerose ou os eventos bioquímicos conduzindo à arterioesclerose, pode ser capaz de

~~interferir medicamente em um período de tempo precedente~~

35 na cronologia de CVSD e produzir um resultado clínico melhor para o paciente em um longo período.

Os mecanismos envolvendo os transtornos bioquímicos não-

metabólicos de um estado pró-inflamatório vascular, estado pró-oxidante, estado pró-coagulativo, e disfunção endotelial para precipitar a arterioesclerose e CVD são um complexo excedente e revisado em muitos detalhes em

5 Nigam A. et al., *Am. J. Cardiol.* 92: 395-399, 2003; Cohn JN et al., *Hipertensiion*, 46:217-220, 2005; e Gilani M et al, "*J. Am. Soc. Hypertens.*", 2007.

Estudos anteriores descreveram a utilidade do agonista dopamina, bromocriptina, para tratar patologias

10 individuais de resistência à insulina, hipertensão, hipertrigliceridemia e também para tratar as placas de lipídios da arterioesclerose (Meier AH et al., "*Diabetes Reviews*", 4: 464, 1996; patente norte-americana Nos.: 5,006,526 e 5,565,454). Entretanto, para nosso

15 conhecimento nenhuma literatura disponível descreve a utilidade do agonista dopamina e bromocriptina para tratar, simultaneamente, os transtornos metabólicos de MS e transtornos não-metabólicos associados com MS ou para tratar arterioesclerose (como oposto à arterioesclerose)

20 ou para reduzir eventos cardiovasculares colaterais tais como infarto do miocárdio ou derrame ou doença vascular periférica. Além disso, apesar do tempo de administração efetuar melhoras nos transtornos metabólicos tal como diabetes do tipo 2 e resistência à insulina descritos nas

25 patentes US Nos.: 6,004,972; 5,866,584; 5,756,513; e 5,468,755, tal como, indicar o tempo de 24 horas para maximizar o benefício da terapia do agonista de dopamina sobre as atividade bioquímicas não-metabólicas predispondo à arterioesclerose e CVD que são totalmente

30 diferentes daquelas influências metabólicas como previamente descrita na literatura, não foram delineados. De fato, a literatura disponível indica que a terapia do agonista de dopamina tal como, bromocriptina é associado com efeito colateral aumentado para os eventos

35 cardiovasculares tal como infarto do miocárdio, derrame, e acidente cerebrovascular (Ruch A, et al, *Obstet. Gynecol.* 74: 448-451, 1989; Iffy, L. et al., *Med. Law*,

15: 127-134; 1996; Katz M, et al., Obstet Gynecol. 66: 822-824, 1985; Iffy et al., "Am. J. Ther.", 5:111-115, 1998; Ddutt, S. et al., Aust N.Z.J, "Obstet Gynaecol", 38: 116-117, 1998). De fato, o efeito dos agonistas de
5 dopamina tal como bromocriptina para aumentar estes efeitos nos eventos cardiovasculares foi sério o suficiente para a "Administração de Alimentos e Fármacos dos Estados Unidos", pra colocar uma advertência nos
10 marcadores para estes agonistas dopamínicos farmacêuticos, declarando que seu uso foi associado com aumentos na hipertensão, derrame, acidentes cerebrovasculares, e infarto do miocárdio ("Physicians Desk Reference, Parlodel Package Insert). Na contradição absoluta desta relação, descrita entre a exposição
15 aumentada do agonista de dopamina e a doença vascular aumentada, a presente invenção demonstra que se a terapia com o agonista de dopamina é utilizada na dosagem apropriada e no tempo apropriado do dia de modo que seus níveis não são elevados através de uma porção maior do
20 dia, mas estão confinados para um intervalo diário discreto no dia que aproxima do pico diário natural de 24 horas da atividade dopaminérgica no sistema nervoso central na saúde dos indivíduos tanto sem doença vascular ou dos níveis aumentados dos biomarcadores metabólicos e
25 não-metabólicos da doença vascular e dando a um indivíduo necessitando do tratamento para doença cardiovascular, então a terapia do agonista de dopamina, diminui atualmente a doença vascular e os eventos vasculares colaterais, não aumentando eles. O referido tempo diário
30 do agonista de dopamina dentro da presente invenção aumenta os marcadores de arterioesclerose, arterioesclerose, e eventos CVD também é o tempo no dia para reduzir o aumento exagerado no aspecto noradrenérgico central que potencializa estes distúrbios
35 vasculares. E, estes efeitos vasculares benéficos da terapia do agonista de dopamina determinado não são em decorrência da influência para reduzir notavelmente a

hiperglicemia, níveis de triglicérides no plasma, ou pressão sangüínea (ver os exemplos abaixo).

O endotélio vascular é um tecido dinâmico, respondendo ao fundo humoral que é banhado no impacto da arquitetura vascular, e no aspecto da contração do vaso sangüíneo. A 5
disfunção endotelial pode ser definida como um estado bioquímico onde o endotélio potencializa a vaso-constrição, inflamação da parede do vaso das camadas média e íntima, e reestruturação física da matriz 10
extracelular da parede do vaso para potencializar a espessura da parede e no endurecimento. Dentre os fatores humorais conhecidos para estimular a disfunção endotelial bioquímica, o aumento nos fatores pró-inflamatório, tal como proteína 1 quimioatrativa dos monócitos (MCP-1), 15
fator-alfa de necrose tumoral (TNF-alfa), interleucina 6 (IL-6) e proteína C-reativa (CRP) todos estimulam a mudança endotelial que facilita a inflamação na parede do vaso que volta a potencializar o endurecimento da parede do vaso. Além disso, diminui a adiponectina no plasma, um 20
fator anti-inflamatório na parede do vaso, também facilita a disfunção endotelial e a inflamação no endotélio potencializando desse modo, o endurecimento da parede do vaso (ou seja, a arterioesclerose). A inflamação vascular é acompanhada de e facilita o 25
endurecimento arterial (Yasmin MC, et al., "Arterioescler. Thromb. Vasc. Biol.", 24: 969-974, 2004; Duprez DA et al., "J. Hum. Hypertens"., 19: 515-519, 2005; Booth A, et al., "Arthritis Rheum.", 50:581-588, 2004).

30 Tensões oxidativas vasculares podem também contribuir para o endurecimento da parede arterial. Aumentos na tensão oxidativa que produz espécies de oxigênio reativas (ROS) pode limpar o óxido nítrico, um estímulo potente do endotélio para vasodilatação e função normal do 35
endotélio. Uma disponibilidade reduzida de óxido nítrico vascular (NO) pode potencializar o endurecimento da parede arterial e uma correlação direta entre o

endurecimento arterial e a função endotelial que foi observada tanto na circulação coronária quanto na periférica (Wilkinson IB, et al., "Circulation" 105: 213-217, 2002; Schmitt M, et al., "Hypertension", 46: 227-231, 2005; Ichigi Y et al., "J. Am. Coll. Cardiol", 45: 1461-1466, 2005; Ceravolo R, et al., "J. Am. Coll. Cardiol.", 41: 1753-1758, 2003). A disfunção endotelial e a disponibilidade NO reduzida podem derivar de uma atividade de síntese de NO, muito pequena ou em consequência de um superativo, mas "não emparelhado" atividade de síntese de NO. Paradoxicamente, a expressão da síntese NO vascular pode ser aumentada no estado da disfunção endotelial e doença vascular. Em consequência da atividade de síntese de NO vascular não emparelhada aumentada, a função da enzima para produzir um ROS aumentado e uma nitração da proteína tirosina na parede do vaso enquanto reduz a quantidade de NO disponível que potencializa coletivamente a arterioesclerose vascular (Upmacis RK et al., "Am. J. Physiol", 293: H2878-2887, 2007; Ginnan R et al., "Free Radic. Biol. Med.", Janeiro 22, 2008; Landmesser et al., "J. Clin. Invest", 111: 1201-1209, 2003, Munzel T et al, "Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol", 25: 1551-1557, 2005). Além de sua influência na inflamação, as adipocinas acima descritas (TNF-alfa e MCP-1 aumentado e adiponectina diminuída) e CRP aumentado, também pode potencializar o aumento no ROS e a nitração da proteína via perturbação da função endotelial e da síntese de NO (Rong L et al, "Am. J. Physiol", 293: E1703-E1708, 2007; De Keulenger GW et al., "Biochem. J.", 329: 653-657, 1998). Aumentos na síntese de NO endotelial dos vasos (eNOS) (Kagota S et al., "Life Sciences", 78:1187-1196, 2006) e síntese de NO induzível (iNOS) são observados em ratos SHR idosos que tem endurecimento arterial aumentado (Safar ME, In: Swales JD. Ed., "Textbook of Hypertension", London UK: Blackwell Scientific; 1994:85-102). No caso de uma atividade de síntese "não emparelhada" aumentada, a

síntese NO não emparelhada produz, atualmente, quantidades locais aumentadas de superóxidos enquanto reduzi sua produção de NO, contribuindo, desse modo, para a arterioesclerose e, esta ocorrência parece ser particularmente acentuada em diabéticos (Alp. NJ et al., "J. Clin. Invest.", 112: 725-735, 2003) e pode contribuir significativamente para a arterioesclerose de diabetes e no conseqüente aumento dos eventos cardiovasculares (MI, derrame, e danos vasculares periféricos) de indivíduos diabéticos versus indivíduos não-diabéticos. Uma marca chave de eNOS não emparelhada é um aumento no nível eNOS ou na atividade com uma diminuição concorrente no nível de guanil-ciclase solúvel ou na atividade do endotélio como esta enzima é ativada pelo NO para induzir os efeitos benéficos de NO na vascularização.

Um estado pró-coagulativo também pode predispor a um aumento nos eventos cardiovasculares. A síndrome coronária aguda respectivamente, o infarto miocárdial agudo, e a derrame trombótico, um participante crítico em sua gênese é um estado pró-coagulativo, uma condição potencializante do aumento no balanço entre a formação de coágulo de sangue e a dissolução do coágulo de sangue favorecendo a formação de coágulo no sangue. Um estado pró-coagulativo envolve muitos fatores bioquímicos dentro da fisiologia do corpo e aumento nos fatores que potencializa a formação do coagulo no sangue e/ou inibe a dissolução do coágulo no sangue pode funcionar não apenas para precipitar um evento CVD agudo, mas também pode funcionar para facilitar o mecanismo envolvido na arterioesclerose bem como. O endotelin-1, é um exemplo do referido fator. O endotelin-1 é um fator derivado do endotélio que é muito pró-coagulativo e que funciona também como um potente vaso-constritor que pode potencializar a disfunção endotelial (Halim A et al., "Thromb. Res.", 72: 203-209, 1993; Iwamoto T et al., Nephron 73: 273-279, 1996) e conduzir, desse modo, ao endurecimento arterial. Vários fatores na formação do

coágulo tal como uma plaqueta reativa, inibidor-1 do ativador de plasminogênio, e fibrinogênio, sinergizam para alterar o endotélio e a parede do vaso nos estados hiper-coagulativos crônicos que podem conduzir à
5 reestruturação da parede do vaso, vaso-constrição crônica e arterioesclerose.

A disfunção endotelial como descrita acima pode ser definida como um estado bioquímico onde o endotélio potencializa a vaso-constrição, inflamação da parede do
10 vaso sangüíneo da camada íntima e média, e re-estruturação física da matriz extracelular da parede do vaso sangüíneo para potencializar a espessura e o endurecimento da parede. Assim, a disfunção endotelial como definida aqui é uma potente contribuição para a
15 arterioesclerose e CVD (Nigam A et al, "Am. J. Cardiol.", 92: 395-399, 2003; Cohn JN et al, "Hypertension", 46: 217-220, 2005; Gilani M et al., "J. Am. Soc. Hypertens", 2007). Esta é uma importante distinção devido àqueles transtornos bioquímicos que afetam a arterioesclerose
20 versus arterioesclerose terá impactos benéficos distintos no resultado de CVD. A arterioesclerose é frequentemente um sinal muito precoce de evento CVD posterior por muito tempo antes de qualquer arterioesclerose ser detectável (Nigam A et al., "Am. J. Cardiol.", 92: 395-399, 2003;
25 Cohn JN et al., "Hypertension", 46: 217-220, 2005; Gilani M et al., "J. Am. Soc. Hypertens.", 2007). Portanto, pode ser possível um tratamento profilático com sinais de arterioesclerose tal como disfunção endotelial, um estado pró-inflamatório, um estado pró-coagulativo, ou um estado
30 pró-oxidante, que são todos facilmente analisados clinicamente, em um esforço para prevenir melhor o início de CVD pelo ataque do problema na prevenção de sinais precoce. Existem vários testes simples para mediar a disfunção endotelial, um estado pró-inflamatório
35 vascular, um estado pró-coagulativo, e um estado pró-oxidante. Também, existem vários testes disponíveis para analisar a presença e o grau de arterioesclerose. Também

é verdade que determinados transtornos bioquímicos dentro do endotélio pode também predispor um à arterioesclerose, entretanto, como está relacionado nesta invenção, e como é definida aqui, a disfunção endotelial é um fator que potencializa a arterioesclerose. Pode ser apreciado que a disfunção endotelial será caracterizada por transtornos bioquímicos incluindo, mas não limitados a uma síntese NO induzível "não emparelhada" aumentada, a síntese NO endotelial "não emparelhada", ROS aumentado, produção aumentada de e exposição aos fatores vaso-constritores tais como, Endotelin-1, e fatores pró-inflamatórios aumentados e pró-coagulativos.

Os transtornos metabólicos que definem a síndrome metabólica como descrita acima difere em seu impacto no CVD a partir de um transtorno não metabólico descrito acima. As estatinas, fármacos que reduzem a síntese do colesterol lipoproteína total e de baixa-densidade (LDL) através da inibição da atividade da redutase HMG-CoA e fibratos que reduz os níveis de triglicerídeos no plasma tem demonstrado uma redução nas placas dos vasos sangüíneos e nos eventos CVD (Colhoun H et al., Lancet 364; 685-696, 2004). Também, os medicamentos anti-hipertensão têm demonstrado reduzir os eventos CVD (Sever P et al., Lancet 361: 1149-1158, 2003). Entretanto, a doença cardiovascular ainda permanece como a causa que conduz a morbidade no mundo atualmente, e em indivíduos com o diabetes do tipo 2, a doença cardiovascular é a causa condutora de morte. Além disso, nesta população de pacientes com diabetes, os eventos CVD têm aumentado nos anos recentes, apesar da disponibilidade de estatinas, fibratos e medicamentos anti-hipertensivos (Roglic G e tal., "Diabetes Care", 28: 2130-2135, 2005). Estes medicamentos claramente não são completamente eficazes e novos métodos para prevenção de CVD e tratamento CVD são necessários. Particularmente, um tratamento eficaz para as patologias metabólicas da síndrome metabólica e patologias não-metabólicas associadas com a síndrome

metabólica para efetuar uma prevenção de, melhoramento em, redução da progressão de, ou regressão da arterioesclerose e CVD é necessário. Os métodos que reduzem a arterioesclerose bem como arterioesclerose e 5 potenciadores biológicos de ambos os distúrbios vasculares também são necessários. Particularmente, um tratamento eficaz para as patologias metabólicas da síndrome metabólica e patologias não-metabólicas associadas com a síndrome metabólica para efetuar a 10 prevenção de, a melhora de, a redução da progressão de, ou a regressão da arterioesclerose e de CVD é necessário. Os métodos que reduzem a arterioesclerose bem como a arterioesclerose e os potenciadores biológicos de ambos os distúrbios vasculares também são necessários. Além 15 disso, estes métodos são particularmente necessários para indivíduos com o diabetes do tipo 2. A presente invenção acredita ser uma resposta para estas necessidades. Uma variedade de tratamento estão disponíveis para a síndrome metabólica, obesidade, diabetes do tipo 2, e pré-diabetes 20 e distúrbios relacionados. Por exemplo, a patente norte-americana U.S. No. 6,506,799 descreve métodos para tratamento de doenças cardiovasculares, dislipidemia, dislipoproteinemia, e hipertensão compreendendo a administração de uma composição compreendendo um composto 25 éter.

A patente norte-americana No.: US 6,441,036 descreve análogos de ácido graxo que pode ser utilizado para o tratamento e/ou prevenção de obesidade, gordura do fígado e hipertensão.

30 A patente norte-americana No: US 6,410,339 descreve o uso do agonista de cortisol para preparar um sistema para diagnóstico da síndrome metabólica e condições relacionadas, bem como barriga abundante, resistência a ~~insulina~~ incluindo risco aumentado do desenvolvimento de 35 diabetes senil, ou seja, diabetes tipo II, teor elevado de gordura no sangue e pressão sanguínea elevada, na qual o sistema de dose do agonista cortisol em um intervalo

onde a diferença obtida no efeito inibitório da auto-produção do cortisol em indivíduos sofrendo da síndrome metabólica, comparada aos valores normais.

- 5 A patente norte-americana No: US 6,376,464 descreve peptídeos e análogos de peptídeos que imitam as propriedades estruturais e farmacológicas da ApoA-I humana. Os peptídeos e análogos de peptídeos são uteis para tratar uma variedade de distúrbios associados com dislipidemia.
- 10 A patente No.: US 6,322,976 descreve, entre outras coisas, métodos para diagnosticar uma doença associada com um defeito na ação da insulina, no metabolismo da glicose, metabolismo do ácido graxo, e/ou ação de catecolamina através da detecção de uma mutação no gene
- 15 CD36.
- A patente norte-americana No: US 6,197,765 descreve um tratamento para a síndrome metabólica (síndrome-X), e resultando em complicações, por administração de diazóxido.
- 20 A patente norte-americana No: US 6,166,017 descreve um método para o tratamento médico de diabetes mellitus do tipo II e para contra-ação dos fatores de risco formando parte da síndrome metabólica através da administração de cetoconazol.
- 25 A patente norte-americana No: US 6,040,292 descreve métodos para o tratamento do diabetes mellitus, incluindo o tipo I, o tipo II, e diabetes resistente a insulina (ambos os tipos I e tipo II). O método da invenção emprega a administração do complexo rhIGF-I/IGFBP-3 para
- 30 um indivíduo sofrendo dos sintomas do diabetes mellitus. A administração de rhIGF-I/IGFBP-3 para um indivíduo sofrendo de sintomas de diabetes mellitus resulta na melhora ou na estabilização dos sintomas de diabetes.
- A patente No.: US 5,877,183 descreve métodos para a
- 35 regulação e modificação do metabolismo dos lipídios e da glicose, mas não da síndrome metabólica, através da administração ao indivíduo de um agonista de dopamina D1,

opcionalmente, em combinação com um agonista de dopamina D2, um antagonista alfa-1 adrenérgico, um agonista alfa-2 adrenérgico, ou um inibidor de serotonérgico ou, opcionalmente, em combinação com um agonista de dopamina D2 co-administrado com pelo menos um antagonista alfa-1 adrenérgico, um agonista alfa-2 adrenérgico, ou um inibidor de serotonérgico, e ainda a administração ao indivíduo de um agonista de serotonina 5HT_{1b}. É bem conhecido que a função dos agonistas de dopamina para ambos, ativa e desativa os receptores de dopamina e reduz, desse modo, a atividade neuronal dopaminérgica.

A patente norte-americana No: US 5,741,503 descreve métodos para regular ou melhorar o metabolismo de lipídios que compreendem a administração ou o tempo de administração dos inibidores de beta hidroxilase dopamina (DBH). Entretanto, o foco desta tecnologia é a redução no nível da atividade noradrenérgica apenas e não o aumento da atividade neuronal dopaminérgica na medida em que DBH não está presente nos neurônios dopaminérgicos que são anatomicamente distintos dos neurônios noradrenérgicos onde reside DBH.

Em adição, várias patentes norte-americanas descrevem o uso dos agonistas dopamina tal como bromocriptina para uso no tratamento de patologias relacionadas ao diabetes do tipo II. Ver, por exemplo, as patentes Nos: US 6,855,707; US 6,004,972; US 5,866,584; US 5,756,513; e US 5,468,755. A bromocriptina também tem sido empregada para tratar o diabetes do tipo 2 ou na resistência a insulina (Pijl H, et al., "Diabetes Care", 23:1154, 2000; Meier AH et al., "Diabetes Reviews", 4: 464, 1996). Entretanto, os agonistas de dopamina tal como bromocriptina que são os agonistas dos receptores de dopamina D2 são capazes de estimular os receptores de dopamina pré-sinápticos e pós-sinápticos. O estímulo dos receptores de dopamina pré-sinápticos com os agonistas dos receptores de dopamina D2 tal como bromocriptina resultam em uma liberação de dopamina notavelmente diminuída e uma ligação e atividade

de dopamina pós-sináptica diminuída (ou seja, atividade neuronal dopaminérgica diminuída como definido aqui) que são opostos dos efeitos da ligação do agonista do receptor de dopamina D2 aos receptores de dopamina pós-sinápticos. Entretanto, foi indeterminado como em alguns períodos a bromocriptina trabalha atualmente para melhorar a resistência a insulina via interações com receptores de dopamina (ou seja, não pode ser definitivamente verificado se ele aumenta ou diminui a atividade neuronal dopaminérgica que é primariamente responsável para a descoberta de seus efeitos).

Nenhum dado está disponível, que respondam a questão de como a bromocriptina, age como um agonista de dopamina, impactando na completa atividade neuronal dopaminérgica. Além disso, foi demonstrado na literatura científica que os agonistas receptores de dopamina são capazes de melhorar doenças metabólicas (Cincotta AH e tal., "Exp. Opin. Invest. Drugs.", 1999, 10:1683) e a decadência da doença metabólica (Arneric SP et al., "J. Pharmacol. Exp. Ther", 1984, 228:551; Schmidt MJ et al., "Eur. J. Pharmacol.", 1983, 90: 169; Mohamed HG et al., "Life Sci", 1985, 36:731; Durant S, "Rev. Diabet Stud.", 2007, 4:185; el-Denshart et al., "Life Sci", 1987, 40:1531). Igualmente, os antagonistas dos receptores de dopamina tem demonstrado melhorar e agravar os distúrbios metabólicos (Hajnal et al, "Neuroscience", 2007, 148:584; Baptista T et al., "Brain Res.", 2002, 957: 144) e fármacos que diminuem a dopamina sináptica tal como o rimonabant que reduz a obesidade e a disglícemia (Wright SH et al, "Curr. Atheroscler Rep.", 2008, 10:71). Com relação ao peso do corpo, os agonistas e antagonistas receptores de dopamina tem sido empregados para reduzir a alimentação e a ligação ao receptor ligante da dopamina é associada com ambos, estimula e inibe a alimentação em diferentes áreas do cérebro (Hajnal et al., "Neuroscience", 2007, 148:584; Szczypka MS et al., "Nat. Genet.", 2000, 25: 102, Roseberry AG et al., "J.

- NeuroSci", 2007, 27: 7021). A ligação do receptor - agonista de dopamina tem sido emparelhada com o aumento no nível de glicose no sangue e com a diminuição do nível da glicose no sangue (Cincotta AH et al., "Exp. Opin. Invest. Drugs", 1999, 10:1683; Arneric SP et al., "J. Pharmacol. Exp. Ther.", 1984, 228:551; Schmidt MJ et al., "Eur. J. Pharmacol.", 1983, 90:169; Mohamed HF et al., "Life Sci", 1985, 36:731; Durant S, "Rev. Diabet. Stud.", 2007, 4:185).
- 10 Claramente, nosso entendimento da neuroquímica de dopamina e neurofisiologia envolvida na regulação do abastecimento do metabolismo tem sido incompleto e é necessária uma melhoria. Além disso, a ligação do receptor de dopamina particularmente, a dopamina D1 pós-sináptica
- 15 e a ligação do agonista receptor da dopamina D2 aos seus respectivos sítios receptores são suscetíveis a dessensibilização, induzida pelo ligante (perda da transdução do sinal induzido pelo ligante-receptor e efeito celular pós-sináptico tal como o efeito no
- 20 potencial da ação neuronal ou na liberação do neurotransmissor), compensação (redução do número de receptores de dopamina pós-sináptico e baixa-regulação), e contra-ação (perda do efeito ligante-receptor pós-sináptico e/ou na redução de determinados casos de
- 25 neurotransmissores endógenos (ou seja, dopamina) na sinapse por qualquer meio). (Ng GY et al., "Eur. J. Pharmacol.", 1994, 267: 7, Lin CW, "J. Pharmacol. Exp. Ther.", 1996, 276:1022; Ng GY et al., "Proc. Natl. Acad. Sci.", U.S.A., 1995; 92: 10157; So CH et al., "Mol. Pharmacol"., 2007, 72: 450; Ariano MA, "Synapse", 1997,
- 30 27: 313; Namkung Y et al., "J. Biol. Chem.", 2004, 279: 49533; Amar S Et al., "Int. J. Nueropsychopharmacol.", 2008, 11: 197; Morris SJ et al., "Eur. J. Pharmacol.", 2007, 577: 44; Cho DI et al., "Biochem. Biophys. Res.
- 35 Commun.", 2006, 350: 634; Kim KM et al., "J. Biol. Chem.", 2001, 276: 37409; Barton AC et al., "Mol. Pharmacol"., 1991, 39: 650). Os agonistas dos receptores

de dopamina D2 causam uma redução no nível de dopamina sináptico como evidenciado pela reduções nos metabólitos dopamina, DOPAC e HVA (Feenstra MG et al., Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., 1983, 324: 108; Pagliari R, et al., "J. Neural Transm. Gen. Sct, 1995, 101: 13; Kendler KS et al, Life Sci, 1982, 30: 2063) e este efeito, no e de si mesmo, é contra a intenção desta invenção.

A dessensibilização e/ou a contra-ação impede a eficácia dos agonistas de dopamina em produzir um período maximizado duradouro do aumento da atividade neuronal de dopamina com seu uso sustentado. Por exemplo, foi demonstrado que o tratamento do indivíduo com diabetes do tipo 2, por períodos de tempo sustentado, com o agonista receptor de dopamina D2, bromocriptina, pode resultar na perda do efeito anti-diabetes máximo, de modo que, durante um tempo relativo, controle o nível glicêmico na linha básico para estes indivíduos em tratamento (Cincotta AH et al., "Exp. Opin. Invest. Drugs", 1999, 10: 1683). Um aspecto desta invenção é um método para contornar ou atenuar esta dessensibilização à administração do agonista do receptor de dopamina D2 no tratamento de distúrbios metabólicos. A liberação de dopamina endógena em níveis apropriados parece ser menos própria para induzir esta reação, afeta a dessensibilização versus estímulo do receptor de dopamina pós-sináptico com determinados agonistas receptores de dopamina. Também, a referida dopamina endógena é capaz de ligar a todos os receptores de dopamina pós-sinápticos (D1, D2, D3, D4, D5) que pode ser mais favorável versus a ligação do ligante do receptor de dopamina a um tipo de sítio receptor de dopamina único e específico (por exemplo, apenas D2). O entendimento da natureza do envolvimento da atividade neuronal dopaminérgico dentro do sistema nervoso central na regulação do metabolismo permitirá o desenvolvimento dos métodos para melhor tratar os distúrbios metabólicos. Nós descobrimos agora

que o aumento da atividade neuronal dopaminérgica (como definido acima) produz uma influência favorável nos distúrbios metabólicos. E, os métodos para contornar ou reduzir a dessensibilização, compensação e contra-ção da administração do agonista receptor de dopamina que pode sob determinadas circunstâncias aumentar a atividade neuronal dopaminérgica (em outras palavras, evitar o uso ou o emprego do agonista receptor de dopamina D1 ou D2, seu uso em baixas dosagens que produz tanto nenhum quanto não melhor que modesto [menos que 50% da resposta máxima] resposta metabólica) irá melhorar a eficácia destes métodos para reduzir os distúrbios metabólicos e fazer ditas abordagens práticas por longos períodos de uso. Por exemplo, foi descoberto que é possível aumentar a eficácia (proporção de benefício/efeito colateral) dos agonistas receptores de dopamina D1 ou D2 para reduzir os distúrbios metabólicos através da redução real da dose destes agentes para níveis ineficazes e combinar eles com os agentes que aumentam o nível de dopamina sináptico e/ou os agentes que diminuem a atividade neuronal noraepinefrina (ou seja, indução de sinergismo). Ou seja, por estratégias de tratamento direto para os distúrbios metabólicos em relação ao aumento da atividade neuronal dopaminérgica mais do que em relação à interação do receptor de dopamina - agonista de dopamina *per se*, para efetuar uma neurofisiologia particular como definido aqui, um pode reduzir, mais efetivamente, os distúrbios metabólicos. Portanto, qualquer combinação dos agonistas dos receptores de dopamina e/ou antagonistas que resultam no final em um aumento na atividade neuronal dopaminérgica que pode ser utilizado para reduzir os distúrbios metabólicos e é em parte a base desta invenção. Por outro lado, e igualmente importante, o uso de qualquer combinação dos agonistas dos receptores de dopamina e/ou antagonistas que não resultam no fim em um aumento na atividade neuronal dopaminérgica não pode ser utilizado para tratar, efetivamente, os distúrbios

metabólicos. Os métodos específicos para aumentar a atividade dopaminérgica através do uso específico dos agonistas dos receptores de dopamina e antagonistas e outros neuromodulares de dopamina são descritos abaixo.

- 5 Um aspecto chave destes referidos métodos é garantir que os níveis de dopamina sináptica sejam mantidos ou aumentados, mas nunca reduzidos cronicamente (se dito método envolver a administração de agonistas receptores de dopamina pós-sinápticos ou não) para produzir os
10 efeitos benéficos nos distúrbios metabólicos.

Similarmente, as funções de ligação-ligante noraepinefrina produzem uma ampla variedade de respostas fisiológicas dependendo de qual sítio receptor particular for ligado e, também, dependendo de qual centro neuronal
15 for impactado. Por exemplo, intervenções farmacológicas que agem para induzir aumentos na liberação noraepinefrina centrais e níveis sinápticos têm demonstrado estimular a perda de peso e o tratamento da obesidade, entretanto, níveis de noraepinefrina central
20 aumentados foram associados com obesidade, resistência à insulina e diabetes (Astrup A et al., "Obesity", 2008, Março 20: Epub; Gadde KM et al., "Expert. Ver. Neurother.", 2007, 7:17). Os fármacos que estimula a liberação de noraepinefrina ou no aumento do nível de
25 noraepinefrina sináptico tem sido empregados para tratar a obesidade e tem limitado o sucesso devido a modesta eficácia e os efeitos colaterais tal como hiperatividade, hipertensão, doença cardíaca valvular, e taxa cardíaca aumentada (Ioannides-Demos LL et al., "Drug Saf", 2006,
30 29:302; Florentin M et al., "Obesity Ver.", 2007, November 23: Epub).

Existem agentes farmacêuticos que são classificados como inibidores de reabsorção tais como, bupropion, mazindol, sibutramina, e metilfenidato para citar alguns, mas uns
35 poucos exemplos, que funcionam como bloqueadores da reabsorção neuronal da dopamina e noraepinefrina sináptica e, conseqüentemente, o aumento tanto da

atividade neuronal dopaminérgica quanto noradrenérgica (como definido aqui - ver abaixo). Estes inibidores da reabsorção de dopamina/noraepinefrina têm demonstrado produzir efeitos benéficos na obesidade e se estende a
5 alguns diabetes bem como. Entretanto, os efeitos destes inibidores de reabsorção de dopamina/noraepinefrina são modestos em todos os casos e estão associados com efeitos colaterais desconfortáveis tais como taxa cardíaca aumentada e hipertensão. Igualmente, os agentes que
10 estimulam a liberação neuronal concorrente de dopamina e noraepinefrina têm produzido resultados modestos positivos e ainda muito misturados na obesidade e no diabetes e sérios efeitos colaterais concorrentes. Os efeitos colaterais desconfortáveis dos inibidores de
15 reabsorção de dopamina/noraepinefrina e os aumentadores de liberação de dopamina/noraepinefrina também limitam a dose que pode ser administrada ao paciente e, conseqüentemente, pode limitar a magnitude de qualquer benefício dos distúrbios metabólicos bem como. Por outro
20 lado, a presente invenção provê um método em oposição do tratamento de doenças metabólicas a partir do que estes inibidores de reabsorção de dopamina/noraepinefrina que empregam a abordagem que melhora a contra-intuitivamente ("counter-intuitively") os efeitos dos inibidores de
25 reabsorção da dopamina/noraepinefrina através da inibição atual dos efeitos destes agentes.

Os métodos da presente invenção agem para bloquear os efeitos do aumento da noraepinefrina sináptica a partir destes inibidores de reabsorção de
30 dopamina/noraepinefrina concorrentes ou dos agentes estimulantes da liberação da pré-sináptica e, assim, melhorar o metabolismo. As referidas abordagens também reduzem os efeitos colaterais desagradáveis dos
inibidores de reabsorção da dopamina/noraepinefrina ou os
35 aumentadores de liberação. Por outro lado, a inibição da beta-hidroxilase dopamina demonstrou reduzir os níveis de noraepinefrina e dos distúrbios metabólicos, entretanto,

a beta-hidroxilase de dopamina não existe nos neurônios de dopamina e, portanto, sua inibição não pode obter qualquer efeito para aumentar a atividade neuronal dopaminérgica e, desse modo, produzir um impacto benéfico nos distúrbios metabólicos. O que é necessário para um tratamento eficaz dos distúrbios metabólicos é um método que pode aumentar a atividade neuronal dopaminérgica central (sistema nervoso central) e diminuição da atividade neuronal noradrenérgica central. Foi surpreendentemente descoberto que os métodos aumentam a atividade neuronal dopaminérgica e a diminuição da atividade neuronal da noraepinefrina interage e, frequentemente, sinergizam para reduzir notavelmente e de uma maneira sustentável os distúrbios metabólicos e os elementos chaves destes, enquanto minimizam os efeitos colaterais.

Sumário da invenção

A invenção em questão é um método novo e melhorado para exploração da neurofisiologia e neuropatologia da dopamina e da noraepinefrina para tratar os distúrbios metabólicos tais como obesidade, diabetes do tipo 2, pré-diabetes, síndrome metabólica, riscos cardio-metabólicos, doença cardiovascular, arterioesclerose, e aterosclerose, incluindo seus elementos chave (como definido aqui - ver abaixo), que são alvos da indução das mudanças específicas na atividade neuronal além das interações ligante-receptor não-específicos para produzir estes efeitos. Esta invenção é tanto contrária a quanto oposta a e/ou inteiramente diferente da e vantajosa para prover abordagens que empregam os métodos embutidos na neuroquímica da dopamina e noraepinefrina para tratar os distúrbios metabólicos.

Em adição, é uma primeira descrição dos novos métodos específicos dirigidos a neurofisiologia da dopamina e da noraepinefrina para tratar distúrbios metabólicos específicos severos incluindo síndrome metabólica, riscos cardio-metabólicos, e doenças cardiovasculares, e

elementos chaves dos mesmos. A atividade do sistema nervoso central parece participar de uma regra significativa nos distúrbios metabólicos incluindo síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, e
5 pré-diabetes e elementos chaves dos distúrbios metabólicos. Entretanto, não existem tratamentos a base da atividade neuronal para estas doenças que considerem ambas, as atividades dopaminérgicas e noradrenérgica em uma forma inter-relacionada particular. Não foi
10 previamente descrito que os distúrbios metabólicos, incluindo elementos chaves dos distúrbios metabólicos, poderiam ser tratados mais eficazmente pelos métodos que aumentam a atividade neuronal dopaminérgica, e aumentam a atividade neuronal noradrenérgica (como definido aqui),
15 que é a base desta invenção. Os referidos métodos têm várias distinções e um único atributo incluindo:

- a) a capacidade de sinergizar para reduzir os distúrbios metabólicos e os elementos chaves dos mesmos;
- b) permitir doses menores dos agentes utilizados tanto
20 para aumentar a atividade neuronal dopaminérgica quanto diminuir a atividade neuronal noradrenérgica para efetuar uma redução nos distúrbios metabólicos ou nos elementos chaves dos mesmos, reduzindo, assim, os efeitos colaterais desagradáveis dos referidos agentes; e/ou
- 25 c) minimizar a dessensibilização, compensação ou contração do referido tratamento.

O que é necessário na técnica são tratamentos para estas doenças, distúrbios e elementos chaves dos mesmos que tratem a atividade neuronal dopaminérgica e
30 noradrenérgica nestes caminhos distintos. Acredita-se que a presente invenção seja uma resposta para esta necessidade.

Em um aspecto, a presente invenção é dirigida a um método
— para — tratamento — simultâneo — de hipertensão,
35 hipertrigliceridemia, um estado pró-inflamatório, e uma resistência a insulina associada com síndrome metabólica, o método compreendendo a etapa de administrar a um

paciente sofrendo com síndrome metabólica, uma quantidade
terapeuticamente eficaz de uma preparação farmacêutica
usada para aumentar a atividade da dopamina neuronal
central e/ou diminuir a atividade noraepinefrina neuronal
5 central para tratar, simultaneamente, a hipertensão,
hipertrigliceridemia, um estado pró-inflamatório, e
resistência à insulina.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um
método para tratar, simultaneamente, a hipertensão, a
10 hipertrigliceridemia, um estado pró-inflamatório, um
estado pró-coagulativo, e resistência à insulina
associada com a síndrome metabólica, o método
compreendendo a etapa de administrar a um paciente
sofrendo de síndrome metabólica uma quantidade
15 terapeuticamente eficaz de uma preparação farmacêutica
utilizada para aumentar a atividade da dopamina neuronal
central e/ou diminuir a atividade da noraepinefrina
neuronal central para tratar, simultaneamente, a
hipertensão, hipertrigliceridemia, um estado pró-
20 inflamatório, um estado pró-coagulativo, e resistência à
insulina.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um
método para tratar, simultaneamente, a hipertensão, um
estado pró-inflamatório, um estado pró-coagulativo, e um
25 estado pró-oxidante associado com a síndrome metabólica,
o método compreendendo a etapa de: administrar a um
paciente sofrendo de síndrome metabólica, uma quantidade
terapeuticamente eficaz de uma preparação, utilizada para
aumentar a atividade da dopamina neuronal central e/ou
30 diminuir a atividade da noraepinefrina neuronal central
para tratar, simultaneamente a hipertensão, um estado
pró-inflamatório, um estado pró-coagulativo, um estado
pró-oxidante, e qualquer combinação dos mesmos. Um estado
pró-oxidante é definido como um bioquímico Milieu de
35 espécies de oxigênio reativas aumentadas ou espécies de
nitrogênio reativas ao nível do tecido.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um

método para tratar, simultaneamente, a hipertensão, um estado pró-inflamatório, e um estado pró-coagulativo, o método compreendendo a etapa de: administrar a um paciente sofrendo de hipertensão, um estado pró-inflamatório, e um estado pró-coagulativo, uma quantidade terapêuticamente efetiva de uma preparação farmacêutica usada para aumentar a atividade de dopamina neuronal central e/ou diminuir a atividade da noraepinefrina neuronal central para tratar, simultaneamente, a hipertensão, um estado pró-inflamatório, um estado pró-coagulativo, um estado pró-oxidante, e qualquer combinação dos mesmos.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um método para tratar pelo menos um de hipertensão, um estado pró-inflamatório, e um estado pró-coagulativo, ou um estado pró-oxidante associado com a síndrome metabólica, o método compreendendo a etapa de administrar a um paciente sofrendo de síndrome metabólica ou não, uma quantidade terapêuticamente efetiva de uma preparação farmacêutica utilizada para aumentar a atividade de dopamina neuronal central e/ou diminuir a atividade de noraepinefrina neuronal central para tratar pelo menos um de hipertensão, um estado pró-inflamatório, um estado pró-coagulativo, e um estado pró-oxidante.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um método para tratamento de pelo menos dois de hipertensão, um estado pró-inflamatório, e um estado pró-coagulativo, o método compreendendo a etapa de administrar a um paciente sofrendo de pelo menos um de hipertensão, um estado pró-inflamatório, e um estado pró-coagulativo, uma quantidade terapêuticamente efetiva de uma preparação farmacêutica utilizada para aumentar a atividade de dopamina neuronal central e/ou diminuir a atividade de noraepinefrina neuronal central para tratar, pelo menos, dois de hipertensão, um estado pró-inflamatório e, um estado pró-coagulativo.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um

método para tratar a disfunção endotelial associada com a síndrome metabólica, o método compreendendo a etapa de administrar a um paciente sofrendo da síndrome metabólica ou não de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma
5 preparação farmacêutica utilizada para aumentar a atividade da dopamina neuronal central e/ou diminuir a atividade noraepinefrina neuronal central para tratar a disfunção endotelial.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um
10 método para tratar a disfunção endotelial associada com doença cardiovascular, o método compreendendo a etapa de administrar a um paciente sofrendo de disfunção endotelial, uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma preparação farmacêutica utilizada para aumentar a
15 atividade de dopamina neuronal central e/ou diminuir a atividade noraepinefrina neuronal central, para tratar disfunção endotelial.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um método para tratar, simultaneamente, hipertensão,
20 hipertrigliceridemia, um estado pró-inflamatório, um estado pró-coagulativo, resistência à insulina, um estado pró-oxidante, e disfunção endotelial associada com a síndrome metabólica ou não, o método compreendendo a etapa de administrar a um paciente sofrendo de síndrome
25 metabólica ou não, uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma preparação farmacêutica usada para aumentar a atividade de dopamina neuronal central e/ou diminuir a atividade noraepinefrina neuronal central para tratar,
simultaneamente, hipertensão,
30 hipertrigliceridemia, um estado pró-inflamatório, um estado pró-coagulativo, resistência a insulina, um estado pró-oxidante, e disfunção endotelial.

Em um outro aspecto, a invenção é dirigida a um método para tratar pelo menos um transtorno metabólico
35 consistindo de resistência a insulina ou hipertrigliceridemia ou hipertensão e pelo menos um transtorno não-metabólico consistindo de um estado pró-

inflamatório, um estado pró-coagulativo, um estado pró-oxidante, ou disfunção endotelial, o método compreendendo a etapa de administração a um paciente sofrendo de síndrome metabólica ou não uma quantidade
5 terapeuticamente efetiva de uma preparação farmacêutica usada para aumentar a atividade de dopamina neuronal central e/ou diminuir a atividade noraepinefrina neuronal central para tratar pelo menos um dos transtornos metabólicos consistindo de resistência a insulina ou
10 hipertrigliceridemia ou hipertensão e, pelo menos um transtorno não-metabólico consistindo de um estado pró-inflamatório, um estado pró-coagulativo, um estado pró-oxidante ou, ou uma disfunção endotelial.

Em um outro aspecto, a invenção é dirigida a um método
15 para tratar pelo menos um transtornos não-metabólicos consistindo de um estado pró-inflamatório vascular, um estado pró-coagulativo, um estado pró-oxidante, ou disfunção endotelial associado com síndrome metabólico ou não, o método compreendendo a etapa de administrar a um
20 paciente sofrendo de síndrome metabólica ou não, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma preparação farmacêutica utilizada para aumentar a atividade de dopamina neuronal central e/ou diminuir a atividade noraepinefrina neuronal central para tratar pelo menos um
25 transtorno não-metabólico consistindo de um estado pró-inflamatório, um estado pró-coagulativo, um estado pró-oxidante, ou disfunção endotelial.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um método para tratar, prevenir, retardar ou diminuir a
30 progressão da arterioesclerose, o método compreendendo a etapa de administrar a um paciente sofrendo de síndrome metabólica ou não uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma preparação farmacêutica utilizada para aumentar a
atividade de dopamina neuronal central e/ou diminuir a
35 atividade noraepinefrina neuronal central para tratar ou prevenir a arterioesclerose.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um

método para tratar, prevenir, impedir, retardar ou diminuir a progressão da doença vascular, incluindo doença cardiovascular, infarto do miocárdio, doenças cerebrovasculares, derrame ou doenças vasculares periféricas, compreendendo a etapa de administrar a um paciente necessitando do referido tratamento de uma quantidade terapêuticamente efetiva de uma preparação farmacêutica utilizada para aumentar a atividade da dopamina neuronal central e/ou diminuir a atividade da noraepinefrina neuronal central para tratar a referida doença vascular. Surpreendentemente, foi descoberto que a magnitude do efeito benéfico derivado da terapia com a referida preparação farmacêutica, o uso da qual aumenta a atividade da dopamina neuronal central e/ou diminui a atividade da noraepinefrina neuronal central, durante a doença vascular é muito grande (ver, o exemplo 3 abaixo) e maior que um seria previsto ser uma evidência disponível dos efeitos dos agonistas de dopamina na hiperglicemia ou na dislipidemia ou hipertensão.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se aos aspectos do tratamento das patologias delineadas e aos distúrbios simultaneamente, para tratar o diabetes do tipo 2.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um método para (a) simultaneamente tratar a hipertensão, hipertrigliceridemia, um estado pró-inflamatório, um estado pró-coagulativo, um estado pró-oxidante, e resistência a insulina; (b) tratar simultaneamente três ou mais de hipertensão, hipertrigliceridemia, um estado pró-inflamatório, um estado pró-coagulativo, um estado pró-oxidante, e resistência a insulina; (c) tratar síndrome metabólica; (d) tratar, simultaneamente, diabetes do tipo 2 e síndrome metabólica; (e) tratar, simultaneamente, diabetes do tipo 2 e um ou mais de hipertensão, hipertrigliceridemia, um estado pró-inflamatório, um estado pró-coagulativo, um estado pró-oxidante, e resistência a insulina; (f) tratar disfunção endotelial associada com doença cardiovascular, o método

compreendendo a etapa de administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma preparação farmacêutica, o uso da qual aumenta a atividade da dopamina neuronal central e/ou diminui a atividade da noraepinefrina neuronal central, em um primeiro período predeterminado do dia. E, além disso, a presente invenção é dirigida a um método para tratar a doença vascular acima mencionada relacionada a condições onde a referida preparação farmacêutica é administrada de uma maneira para efetuar um pico na atividade neuronal dopaminérgica central durante um intervalo diário discreto que aproxima o tempo do pico diário na atividade dopaminérgica hipotalâmica de um mamífero saudável da mesma espécie. Além disso, a presente invenção é dirigida a um método para tratamento de um humano com as condições acima mencionadas onde a preparação farmacêutica, é usada para aumentar a atividade neuronal da dopamina e diminuir a atividade neuronal da noraepinefrina central, é administrada de uma maneira para efetuar um pico no nível central da atividade neuronal da dopamina durante um intervalo diário discreto a partir de cerca de 0400 a 1200 horas. A invenção também é dirigida a um método para tratar um humano com as condições acima mencionadas onde o composto que aumenta a atividade neuronal dopaminérgica central é administrada de uma maneira para efetuar um pico na atividade neuronal dopaminérgica central durante um intervalo diário discreto de cerca de 0400 a 1200 horas.

Como definido acima, o termo "transtorno não-metabólico" refere-se aos bio-marcadores para doenças vasculares, incluindo, mas não limitado a, um estado pró-inflamatório, um estado pró-coagulativo, um estado pró-oxidante, ou disfunção endotelial. Um bio-marcador é definido adicionalmente, como uma condição fisiológica ou uma entidade biológica (molécula) que é um diagnóstico ou uma previsão do risco aumentado de um estado de doença futuro.

Como definido aqui, o termo "tratamento" inclui a redução da taxa de progressão de, ou o aumento do tempo para início de, um estado de doença selecionado, bem como uma necessidade reduzida para cirurgia de re-vascularização em um paciente necessitando do referido tratamento. Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um método para tratamento de um paciente sofrendo de um distúrbio metabólico (por exemplo, a síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, incluindo elementos chaves destes distúrbios metabólicos), o método compreendendo a etapa de: administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma preparação, usada para aumentar a atividade de dopamina neuronal central e/ou diminuir a atividade da noraepinefrina neuronal central. Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um método para tratar um paciente sofrendo de um distúrbio metabólico (por exemplo, a síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, incluindo elementos chaves destes distúrbios metabólicos), o método compreendendo a etapa de aumentar a proporção da atividade neuronal dopaminérgica com a atividade neuronal noradrenérgica dentro do sistema nervoso central ou dentro do hipotálamo do sistema nervoso central do paciente.

O termo "distúrbio metabólico" inclui distúrbio associado com glicose integral anormal no corpo, metabolismo lipídico e/ou protéico de uma espécie e o surgimento de consequências patológicas a partir de e incluindo síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, e pré-diabetes. Estes distúrbios metabólicos podem ou não podem estar associados com padrões anormais nos níveis diários (e flutuantes) da secreção de prolactina.

Os "elementos chaves" destes distúrbios metabólicos incluem, mas não estão limitados a, glicose defeituosa em jejum ou tolerância defeituosa a glicose, circunferência aumentada da cintura, glicose no plasma aumentado em jejum, triglicérides no plasma aumentado em jejum, nível

de elevado da densidade de lipoproteína diminuído em jejum, pressão sanguínea aumentada, resistência a insulina, hiperinsulinemia, doença cardiovascular (ou componentes dos mesmos tais como arterioesclerose, doença arterial coronária, doença vascular periférica, ou doença cerebrovascular), falha cardíaca congestiva, noraepinefrina no plasma elevada, fatores inflamatórios relacionados com fator cardiovascular elevado, disfunção endotelial vascular potenciadora dos fatores de elevação no plasma, hiperlipoproteïnemia, arterioesclerose ou aterosclerose, hiperfagia, hiperglicemia, hiperlipidemia, e hipertensão ou pressão sanguínea elevada, triglicérides pós-prandial aumentado no plasma ou níveis de ácido graxo livres, condições oxidativas celulares aumentadas, ou indicadores no plasma dos mesmos, estado hipercoagulativo circulante aumentado, esteatose hepática, doença renal incluindo falha renal e insuficiência renal.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um método para tratamento de um paciente sofrendo de síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, incluindo elementos chave destes distúrbios metabólicos compreendendo a etapa de: administrar a um paciente sofrendo de síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, uma composição farmacêutica que aumenta a atividade neuronal dopaminérgico central (sistema nervoso central) para a proporção do nível de atividade neuronal noradrenérgica central em um indivíduo.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um método para tratar um paciente sofrendo de síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, incluindo elementos chave destes distúrbios metabólicos compreendendo a etapa de: a administração a um paciente sofrendo de síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, uma composição farmacêutica compreendendo (1) pelo menos um composto que

estimula um aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central (sistema nervoso central) no indivíduo, e (2) pelo menos um composto que estimula uma diminuição na atividade neuronal noradrenérgica central em um indivíduo.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a uma composição farmacêutica efetiva para tratar a síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, incluindo os elementos chaves destes distúrbios metabólicos, a composição compreendendo: (I) pelo menos um ativador da atividade neuronal dopaminérgica central; (2) pelo menos um inibidor da atividade neuronal noradrenérgica central; e (3) um veículo farmaceuticamente aceitável.

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a uma composição farmacêutica efetiva para o tratamento da síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, incluindo elementos chaves destes distúrbios metabólicos da composição compreendendo pelo menos um composto que estimula simultaneamente (1) um aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central, e (2) uma diminuição no nível da atividade neuronal noradrenérgica central, o composto selecionado a partir do grupo consistindo de modificadores de catecolamina e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Estes e outros aspectos serão descritos em maiores detalhes na descrição detalhada a seguir pela invenção.

Breve descrição das figuras

A invenção será melhor entendida a partir da descrição detalhada a seguir, tomada em conjunto com as figuras que acompanham, no qual:

A figura 1 ilustra um gráfico mostrando o efeito de quinolorana mais ácido fusárico no peso do corpo, em ratos SHR em uma dieta com alto teor de gordura;

A figura 2 ilustra um gráfico mostrando os efeitos de quinolorana mais ácido fusárico na mudança do peso do corpo dos ratos;

A figura 3 ilustra um gráfico mostrando o efeito de quinelorana mais ácido fusárico no CRP no plasma de ratos SHR em uma dieta com alto teor de gordura;

5 A figura 4 ilustra um gráfico mostrando os efeitos de quinelorana mais ácido fusárico no fragmento endotelina 1-21 no plasma de ratos SHR com uma dieta de alto teor de gordura;

10 A figura 5 ilustra um gráfico mostrando os efeitos de quinelorana mais ácido fusárico no óxido nítrico no plasma de ratos SHR com uma dieta de alto teor de gordura;

A figura 6 ilustra um gráfico mostrando os efeitos de quinelorana mais ácido fusárico na glicose no sangue de ratos SHR com uma dieta de alto teor de gordura;

15 A figura 7 ilustra um gráfico mostrando as camadas de gordura intra-abdominal em camundongos em uma dieta ocidental;

20 A figura 8 ilustra um gráfico mostrando os efeitos de bupropiona mais ácido fusárico no peso da camada de gordura intra-abdominal em camundongos ob/ob;

A figura 9 ilustra um gráfico mostrando o efeito de bupropiona mais ácido fusárico na glicose do sangue em camundongo ob/ob;

25 A figura 10 ilustra um gráfico mostrando o efeito de bromocriptina mais GBR na glicose no sangue em camundongos ob/ob;

A figura 11 ilustra um gráfico mostrando o efeito de GBR mais ácido fusário no nível da glicose no sangue em camundongos com uma dieta com alto teor de gordura;

30 A figura 12 ilustra um gráfico mostrando o efeito de GBR mais ácido fusárico na insulina no plasma em camundongos com uma dieta com alto teor de gordura;

35 A figura 13 ilustra um gráfico mostrando o efeito de GBR mais o ácido fusárico na camada de gordura intraabdominal de camundongos em uma dieta de alto conteúdo de gordura;

A figura 14 ilustra um gráfico mostrando o efeito de GBR mais ácido fusárico no nível de óxido nítrico no plasma

em camundongos com uma dieta com alto teor de gordura;

A figura 15 ilustra um gráfico mostrando o efeito de GBR mais ácido fusárico no peso do corpo de camundongos com uma dieta com alto teor de gordura;

- 5 A figura 16 ilustra um gráfico mostrando o efeito de metilfenidato mais pantetina no HOMA-IR de camundongos com uma dieta com alto teor de gordura;

A figura 17 ilustra um gráfico mostrando o efeito de bupropiona ou GBR na camada de gordura intra-abdominal de
10 camundongos com uma dieta com alto teor de gordura;

A figura 18 ilustra um gráfico mostrando o efeito de bupropiona ou GBR no nível de glicose no sangue de camundongos com uma dieta com alto teor de gordura;

- A figura 19 ilustra um gráfico mostrando o efeito de
15 bupropiona ou GBR no HOMA-IR de camundongos com uma dieta com alto teor de gordura;

A figura 20 ilustra um gráfico mostrando o efeito de bromocriptina mais GBR no nível de glicose no sangue de camundongos com uma dieta com alto teor de gordura;

- 20 A figura 21 ilustra um gráfico mostrando o efeito de bromocriptina mais GBR no nível de insulina no plasma de camundongos com uma dieta com alto teor de gordura;

A figura 22 ilustra um gráfico mostrando o efeito de bromocriptina mais GBR no HOMA-IR em camundongos com uma
25 dieta de alto teor de gordura;

A figura 23 ilustra um gráfico mostrando o efeito de bromocriptina mais AJ76 no nível de glicose no sangue de camundongos com uma dieta com alto teor de gordura; e

- A figura 24 ilustra um gráfico mostrando o efeito de GBR
30 mais ácido fusárico administrado de manhã ou à tarde no nível de glicose no sangue em camundongos com uma dieta de alto teor de glicose.

Descrição detalhada da invenção

- Em geral, é um objetivo da invenção, prover um método
35 melhorado adicional para reduzir, em indivíduos vertebrados, incluindo humanos, necessitando do referido tratamento, pelo menos um de hiperglicemia, hemoglobina

Alc glicato (hBa1C), hiperinsulinemia, intolerância a glicose, resistência a insulina, hipertrigliceridemia, e nível de armazenamento de gordura no corpo. É um outro objetivo da presente invenção prover um método melhorado adicional para reduzir pelo menos um distúrbio metabólico (como definido aqui), incluindo diabetes tipo 2, síndrome metabólica, pré-diabetes, e obesidade, e incluindo elementos chaves dos distúrbios metabólicos (como definido aqui). É ainda um outro objetivo desta invenção prover um método para reduzir pelo menos um risco cardiometabólico, arterioesclerose, e vascular, incluindo cardiovascular, doença e sua progressão.

O novo tratamento para distúrbio metabólico, incluindo síndrome metabólica (obesidade, resistência à insulina, hiperlipidemia, e hipertensão), diabetes tipo 2, obesidade, e/ou pré-diabetes incluindo elementos chaves de distúrbios metabólicos consiste de administrar a uma espécie de mamífero necessitando do referido tratamento por uma composição farmacêutica que estimula, simultaneamente um aumento no nível de atividade neuronal dopaminérgica central (particularmente, dentro da inervação dos neurônios no hipotálamo e no hipotálamo por si mesmo) e uma diminuição no nível da atividade neuronal noradrenérgica central (particularmente dentro da região do tronco cerebral que inerva o hipotálamo e o próprio hipotálamo). Foi inesperadamente descoberto que o aumento da proporção da atividade neuronal dopaminérgica para neuronal noradrenérgica dentro do sistema nervoso central, particularmente, o hipotálamo do sistema nervoso central reduz os distúrbios metabólicos e melhora as condições associadas com síndrome metabólica, diabetes tipo 2, obesidade, e/ou pré-diabetes e elementos chaves dos mesmos. Foi descoberto surpreendentemente que os métodos farmacológicos que simultaneamente, tanto aumenta a atividade neuronal dopaminérgica central quanto diminuem a atividade noraepinefrina central produzem melhoras amplamente difusas (reduções) em vários

distúrbios metabólicos e para uma grandeza de melhoras que é maior que, superior (expansivo ou potencializador) e, frequentemente, sinérgico relativo às terapias que tanto aumentam a atividade neuronal dopaminérgica central quanto diminuem a atividade noradrenalina central. Como definido aqui, "atividade neuronal" refere-se a tanto um aumento quanto uma diminuição na ação potencial de um neurônio. Mais especificamente, como definido aqui, "atividade neuronal" refere-se a, tanto a um aumento quanto a uma diminuição na transmissão do sinal neuroquímico sináptico de um neurônio para um outro, afetando, desse modo, uma ação potencial. Mais estreitamente ainda, como definido aqui, "atividade neuronal" refere-se a comunicação bioquímica com um (secundário (por exemplo, pós-sináptico)) neurônio (por exemplo, como via um neurotransmissor endógeno) ou a partir de qualquer composto neuromodulador (por exemplo, um receptor neurotransmissor exógeno modulador, tal como um agente farmacêutico) afetando, desse modo, o potencial de ação ou neurotransmissor de liberação do neurônio secundário. Como tal, um aumento na atividade neuronal dopaminérgica seria caracterizado por (a) um aumento na liberação das moléculas de dopamina a partir de uma produção de dopamina (primária) no neurônio, um aumento nas moléculas de dopamina dentro da sinapse por qualquer mecanismo, e/ou pelo aumento no composto mimético da dopamina a partir de qualquer fonte (por exemplo, farmacêutico) resultando na ligação aumentada para os sítios dos receptores dopaminérgicos de outros neurônios (secundários) que afetam outro potencial de ação do neurônio ou liberação neurotransmissor de uma maneira consistente com um ligante de dopamina aumentado - transdução do sinal de ligação do receptor de dopamina (por exemplo, agonistas dos receptores de dopamina pós-sináptico) e/ou (b) um aumento na sensibilidade ou responsividade do referido "outro (secundário) neurônio" ao qual a dopamina ou o composto mimético da dopamina é

capaz de afetar a ação potencial ou a liberação do neurotransmissor no referido "outro (secundário) neurônio" (por exemplo, como um aumento no número de receptores de dopamina ou na afinidade ou na
5 responssividade).

Por outro lado, a ligação da dopamina-mimética com os neurônios produtores de dopamina (ou seja, neurônios de dopamina pré-sináptica) e/ou sensibilidade aumentada ou responssividade dos neurônios produtores de dopamina para
10 responder aos neurotransmissores ou neuromoduladores que reduzem, desse modo, a liberação seria considerada uma atividade conduzindo a uma diminuição na atividade neuronal dopaminérgica [e, quando considerado na e por si mesmo, é um aspecto indesejável da atividade
15 dopaminérgica relacionada a esta invenção]. E, com a referida definição de "atividade neuronal", uma diminuição na atividade neuronal noradrenérgica seria caracterizada por (a) uma diminuição na liberação das moléculas de noraepinefrina a partir da produção de
20 noraepinefrina (primária [por exemplo, pré-sináptica]) no neurônio, uma diminuição nas moléculas de noraepinefrina dentro da sinapse por qualquer mecanismo, ou o aumento no composto a partir de qualquer fonte (por exemplo, farmacêutica) de ligação aos sítios dos receptores de
25 noraepinefrina de outros (secundário [por exemplo, pós-sináptica) neurônios que afetam o referido outro potencial de ação (secundário) dos neurônios ou a liberação dos neurotransmissores de uma maneira consistente com um decréscimo, diminuição ou bloqueio da
30 função de transdução do sinal de ligação do receptor ligante da noraepinefrina (por exemplo, antagonista do receptor de noraepinefrina pós-sináptico) e/ou (b) uma diminuição na sensibilidade ou responssividade do referido "outro (secundário) neurônio" para a capacidade
35 de a noraepinefrina afetar o potencial de ação ou a liberação do neurotransmissor no referido "outro (secundário) neurônio (por exemplo, como uma diminuição

na disponibilidade de ligação do ligante do receptor de noraepinefrina [por exemplo, bloqueio do receptor com antagonista], ou o número do receptor ou de afinidade ou a transdução do sinal mediador do complexo receptor-ligante). Por outro lado, uma diminuição na noraepinefrina ou ligação do mimético de noraepinefrina aos neurônios produtores de noraepinefrina e/ou sensibilidade diminuída ou resposssividade dos neurônios produtores de noraepinefrina para responder aos neurotransmissores ou neuromoduladores que aumentam, desse modo, a liberação de noraepinefrina seria considerada uma atividade que conduz a um aumento na atividade neuronal noradrenérgica [e, quando considerado no e por si mesmo, é um aspecto indesejável da atividade de noradrenérgica relacionada a invenção]. Com o propósito de clareza, os agonistas dos receptores de dopamina pós-sináptico incluindo dopamina D1, D2, D3, D4 e D5 dos agonistas receptores e antagonistas dos receptores de noraepinefrina pós-sinápticos incluem alfa-2bc e antagonistas alfa-1.

Os pontos a seguir descrevem em maiores detalhes as novas características da presente invenção.

Primeiramente, eles não são agentes neuroquímicos específicos utilizados para tratar doenças metabólicas que definem a presente invenção, mas particularmente, como usar os neuroquímicos específicos para executar um aumento na dopamina do sistema nervoso central para a proporção da atividade neuronal noradrenalina, ou seja, para aumentar a atividade neuronal da dopamina central e da diminuição da atividade neuronal da noraepinefrina central e, secundariamente, para fazer isso sem induzir a dessensibilização, compensação, ou ações contrárias simultâneas para este efeito através da interação dos sítios neuronais múltiplos. Importante, mas não limitado aos exemplos deste ponto distingo inclui os dois casos a seguir:

(A) Agonistas receptores D2 de dopamina que estimulam

tanto os receptores da dopamina pré-sináptica e pós-sináptica irão estimular os receptores D2 pós-sinápticos, mas irão reduzir a liberação de dopamina pré-sináptica e tenderá a reagir o estímulo de D2 pós-sináptico. Um

5 aspecto da presente invenção refere-se ao estímulo dos receptores D2 pós-sinápticos (que reduz os níveis de dopamina sináptica) reduzindo, conseqüentemente, a dessensibilização, compensação, ou contra-ação simultânea do aumento desejado na atividade neuronal dopaminérgica.

10 Como tal, introduzir meramente ou fornecer um agonista receptor D2 de dopamina ao indivíduo necessitando de um aumento da dopamina para a proporção da atividade de noradrenalina não descreve completamente a presente invenção a menos que seu efeito líquido seja aumentar a

15 atividade neuronal dopaminérgica sem potencializar a dessensibilização, compensação, ou amortecimento concomitante do estímulo pós-sináptico dopaminérgico (por exemplo, minimizar qualquer redução no nível de dopamina sináptica) tal como descrito acima. Estas são duas

20 atividades distintas - apresentação dos agonistas D2 versus aumento da atividade neuronal dopaminérgica. Para delinear adicionalmente esta distinção do agente neuroquímico versus efeito neuroquímico, uma configuração da presente invenção é usar na prática um antagonista do

25 receptor D2 de dopamina pré-sináptica para aumentar, desse modo, a liberação da dopamina sináptica [ligação da dopamina pré-sináptica aos receptores D2 inibe a liberação da dopamina] e a atividade neuronal de dopaminérgica. Um aspecto adicional seria adicionar este

30 antagonista do receptor D2 pré-sináptico a um agonista do receptor D2 pós-sináptico de dopamina para potencializar adicionalmente ou multiplicar o aumento na atividade neuronal dopaminérgico. Além disso, para efetuar um

35 aumento na atividade neuronal dopaminérgica, um pode combinar com o agonista receptor de dopamina pós-sináptica com agentes que aumentam os níveis de dopamina sináptica para maximizar o aumento na atividade neuronal

dopaminérgica enquanto minimiza a dose do agonista receptor de dopamina pós-sináptica e, portanto, a probabilidade dos efeitos colaterais da dessensibilização ou ação contrária.

- 5 (B) um segundo caso similar é com o agonista do receptor alfa-2 noradrenérgico. Estes compostos se ligam aos sítios alfa-2 pós-sinápticos, sendo que suas funções para estimular a atividade neuronal noradrenérgica e para os receptores alfa-2 pré-sinápticos sendo que sua função
10 para inibir a liberação de noraepinefrina e reduzir a atividade neuronal da noraepinefrina. Um aspecto da presente invenção emprega o estímulo dos sítios alfa-2 pré-sinápticos para reduzir a liberação da noraepinefrina e a atividade e, melhorar, desse modo, o metabolismo.
15 Frequentemente, os efeitos de ação contrária de um determinado composto para uso na presente invenção pode ser separado dos efeitos benéficos do composto por, ajustar, meramente, a dose de modo que o efeito desejado é conservado na dose utilizada, mas não na ação contrária
20 ou no efeito limite do composto.
Secundariamente, é possível usar uma mistura do inibidor de reabsorção de dopamina/noraepinefrina ou uma mistura do estimulador de liberação pré-sináptico de dopamina/noradrenalina, que aumenta tanto a dopamina e da
25 atividade neuronal de noradrenalina, com um agente que reduz a atividade neuronal da noraepinefrina para aumentar, desse modo, a proporção da atividade de dopamina para a atividade neuronal de noradrenalina e melhora a doença metabólica. Desta maneira, o uso da
30 inibição da reabsorção da dopamina ou propriedades de liberação de dopamina do composto enquanto bloqueia a reabsorção indesejável de noraepinefrina ou as propriedades de liberação de noradrenalina do composto, respectivamente, sem um outro agente que reduza a
35 atividade neuronal da noraepinefrina (ver Exemplo 4 abaixo). Embora os dados estejam disponíveis demonstrando a utilidade dos inibidores de reabsorção de

dopamina/noraepinefrina no tratamento da obesidade e do diabetes, os efeitos são limitados e não são clinicamente significantes. A presente invenção corrige esta deficiência e produz um efeito mais robusto na doença metabólica por adição de um inibidor da atividade neuronal noradrenérgica para uma mistura do inibidor de reabsorção de dopamina/noraepinefrina ou uma mistura dos estimuladores de liberação de dopamina/noradrenalina aumentando, assim, a proporção da atividade neuronal de dopamina para noradrenalina.

Uma descrição mais detalhada de determinados exemplos deste aspecto da invenção pode ser provido como a seguir. A presente invenção é dirigida a um método para tratamento de um paciente sofrendo de um distúrbio metabólico incluindo síndrome metabólica, diabetes tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, incluindo elementos chaves destes distúrbios metabólicos compreendendo as etapas de administração a um paciente sofrendo de distúrbios metabólicos, incluindo a síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, incluindo elementos chaves destes distúrbios metabólicos com uma composição farmacêutica definida como um terapêutico para aumento da proporção da atividade neuronal de dopamina/noraepinefrina" e compreendendo qualquer um dos a seguir:

- 1) Pelo menos um composto que é um inibidor de reabsorção neuronal de dopamina e noraepinefrina mais pelo menos um outro composto que produz uma diminuição na atividade neuronal de noraepinefrina central por qualquer meio. Exemplos dos compostos inibidores da reabsorção de dopamina e noraepinefrina incluem bupropiona, mazindol, nomifensina, tesofensina, sibutamina, e metilfenidato.
- 2) Pelo menos um composto que é um melhorador de liberação de dopamina e noraepinefrina mais pelo menos um composto que produz uma diminuição na atividade neuronal de noraepinefrina central. Exemplos de compostos que são melhoradores de liberação de dopamina e noraepinefrina

são anfetaminas e metanfetaminas.

- 3) Pelo menos um composto que em uma determinada dose é um inibidor de reabsorção de dopamina seletivo que é anulado ou perde substancialmente qualquer inibição da reabsorção da noraepinefrina na tal dose determinada com ou sem pelo menos um composto que diminui a atividade neuronal de noraepinefrina central por qualquer meio. Exemplos de inibidores de reabsorção de dopamina seletivos são GBR 12909, BRB 12935 e GBR 12783.
- 4) Pelo menos um agonista do receptor D2 de dopamina mais um antagonista auto-receptor de dopamina com ou sem pelo menos um composto que produz uma diminuição na atividade neuronal de noraepinefrina central por qualquer meio. Um exemplo do antagonista auto-receptor de dopamina é AJ76.
- 5) Pelo menos um agonista receptor pós-sináptico de dopamina mais um antagonista auto-receptor de dopamina com ou sem pelo menos um outro composto que produz uma diminuição na atividade neuronal de noraepinefrina central por qualquer meio.
- 6) Pelo menos um composto que aumenta a atividade neuronal da dopamina para agir como um estimulador de síntese de dopamina ou liberação tal como fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) ou L-DOPA ou por ação como um inibidor da degradação da dopamina sináptica, por exemplo, tal como um inibidor da oxidase monoamina B (por exemplo, deprenila) ou um inibidor de monooxigenase, ou por ação como um inibidor de reabsorção de dopamina seletiva ou um antagonista auto-receptor da dopamina pré-sináptica, mais pelo menos um outro composto que produz uma diminuição na atividade neuronal de noraepinefrina central por qualquer meio.
- 7) Pelo menos um composto que age como um agonista receptor D2 de dopamina mais um composto que aumenta a atividade neuronal da dopamina central através do aumento dos níveis sinápticos da dopamina com ou sem pelo menos um composto que diminui a atividade neuronal da noraepinefrina por qualquer meio.

8) Pelo menos um composto que age como um agonista receptor D1 de dopamina mais um composto que aumenta a atividade neuronal de dopamina central através do aumento dos níveis sinápticos da dopamina com ou sem pelo menos
5 um composto que diminui a atividade neuronal de noraepinefrina central por qualquer meio.

9) Pelo menos um composto que age como um agonista receptor de dopamina pós-sináptico mais um composto que aumenta a atividade neuronal de dopamina central através
10 do aumento dos níveis sinápticos da dopamina com ou sem pelo menos um composto que diminui a atividade neuronal de noraepinefrina central por qualquer meio.

10) Pelo menos um composto que é um agonista do receptor D1 ou D2 de dopamina mais pelo menos um composto que
15 diminui a atividade neuronal da noraepinefrina central por ação como um inibidor da síntese de noraepinefrina, por exemplo, um inibidor da beta-hidroxilase da dopamina, ou por liberação ou por diminuição dos níveis sinápticos de noraepinefrina por ação como um estimulador da
20 reabsorção de noraepinefrina ou estimulador da degradação da noraepinefrina celular ou sináptica.

11) Pelo menos um composto que aumenta a atividade neuronal de dopamina central por qualquer meio mais pelo menos um composto que diminui a atividade neuronal da
25 noraepinefrina central por ação como um inibidor da síntese ou da liberação de noraepinefrina, por exemplo, um inibidor da beta hidroxilase da dopamina, ou por diminuição dos níveis sinápticos da noraepinefrina por ação como um estimulador da reabsorção da noraepinefrina
30 ou um estimulador da degradação da noraepinefrina celular pré-sináptica ou sináptica.

12) Pelo menos um composto que diminui a atividade neuronal noradrenérgica central por qualquer meio e/ou
— pelo menos um composto que aumenta a atividade neuronal
35 dopaminérgica central por qualquer outro meio que por ação como um agonista receptor D1 ou D2 de dopamina.

13) Pelo menos um composto que é um agonista receptor de

D1 ou D2 da dopamina administrado em doses que obtém não ou menos que metade dos efeitos máximos para reduzir distúrbios metabólicos mais pelo menos um composto que diminui a atividade neuronal noradrenérgica central por
5 qualquer meio.

14) Pelo menos um composto que aumenta os níveis de dopamina sináptica central a partir do neurônio dopaminérgico pré-sináptico e pelo menos um composto que diminui a atividade neuronal de noraepinefrina central.

10 15) Pelo menos um composto que diminui a atividade neuronal de noraepinefrina central por diminuição dos níveis de noraepinefrina sináptica a partir de um neurônio noradrenérgico pré-sináptico e pelo menos um composto que aumenta a atividade neuronal de
15 dopaminérgica central sem causar a dessensibilização ou uma ação contrária.

16) Pelo menos um composto que não é um agonista D1 ou D2 da dopamina que aumenta a atividade neuronal dopaminérgica central e/ou pelo menos um composto que
20 diminui a atividade neuronal da noraepinefrina central.

17) Pelo menos um composto que aumenta a atividade neuronal dopaminérgica central e/ou pelo menos um composto que diminui a atividade neuronal da noraepinefrina central.

25 Os 17 métodos acima são todos exemplos de meios neurofisiológicos para aumento da proporção da atividade neuronal dopaminérgica para noradrenérgica no sistema nervoso central, particularmente, no hipotálamo. Qualquer composto ou combinação de compostos, como no caso, pode
30 ser que produza os efeitos das atividades neuronais mencionadas, listados em qualquer um dos 17 métodos acima para aumentar a atividade neuronal dopaminérgica central e/ou para diminuir a atividade neuronal noraepinefrina central reduzirá os distúrbios metabólicos e os elementos
35 chaves dos distúrbios metabólicos. Novamente, o efeito não é específico para o composto, mas de preferência, a fisiologia neuronal que é produzida pelo composto como

descrito aqui. O denominador comum entre estes métodos acima é seu efeito para aumentar a proporção da atividade neuronal da dopamina central para a atividade da noraepinefrina e, reduzir, desse modo, os distúrbios metabólicos e os elementos chaves dos distúrbios metabólicos. Particularmente, os aspectos chaves desta invenção incluindo os 17 métodos acima para aumentar a proporção da atividade neuronal da dopamina para a noraepinefrina são tais que os referidos métodos não reduzem apreciavelmente os níveis de dopamina sinápticos e não são aumentam apreciavelmente os níveis de noraepinefrina sináptica com um tratamento a longo prazo. Nestes 17 exemplos de métodos acima, os agonistas receptores D1 e/ou D2 de dopamina são utilizados nas dosagens que não produzem ou são melhores que modestos (menos que 50% de resposta máxima) os efeitos nos distúrbios metabólicos e nos elementos chaves dos mesmos de modo a minimizar ou evitar a dessensibilização, compensação e/ou ação contrária. Além disso, o referido terapêutico que aumenta a proporção da atividade neuronal dopamina/noraepinefrina pode induzir a redução de distúrbios metabólicos por mecanismos que não induzem a hipofagia, entretanto, que podem corrigir a hiperfagia (ou seja, para eufagia) se ele existir, mas, este efeito, não é requerido em todos os casos para a manifestação da redução dos distúrbios metabólicos e elementos chaves dos mesmos. Além disso, nos casos da terapia combinadas com compostos que aumenta a atividade neuronal dopaminérgica central mais os compostos que diminuem a atividade neuronal noradrenérgica central, um sinergismo não previsível ou uma magnitude de efeitos ocorre em relação a magnitude de redução dos distúrbios metabólicos e os elementos chaves dos mesmos. Adicionalmente, nos casos da terapia combinada com compostos que aumenta a atividade neuronal dopaminérgica central mais o composto que diminui a atividade noradrenérgica central, a terapia combinada age na redução dos distúrbios metabólicos ou os

elementos chaves dos distúrbios metabólicos que são unicamente multifatoriais comparados tanto a terapia individual sozinha (ou seja, aumenta a atividade neuronal dopaminérgica ou diminuição da atividade neuronal noraepinefrina), na capacidade em produzir os efeitos benéficos máximos através de vários distúrbios metabólicos ou os elementos chaves dos mesmos, simultaneamente, tal como, nos distúrbios múltiplos entre a hiperglicemia, peso do corpo, gordura do corpo, hiperinsulinemia, resistência a insulina, um estado pró-coagulativo, um estado pró-inflamatório, dislipidemia, doença vascular, disfunção endotelial, doença renal, e/ou esteatose hepática. Os efeitos de um terapêutico no aumento da proporção da atividade neuronal da dopamina/noraepinefrina em reduzir maximamente os distúrbios metabólicos ou os elementos chaves dos distúrbios metabólicos são dependentes do horário diário e são mais eficazes se administrados em um período de tempo no início da atividade locomotora diária (preferivelmente, dentro de um período de tempo de cerca de 4 horas antes a cerca de 4 horas após o início da atividade locomotora).

Em um outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um método para tratamento da síndrome metabólica, diabetes tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, incluindo os elementos chaves destes distúrbios metabólicos compreendendo a etapa de: administrar a um paciente sofrendo da síndrome metabólica, diabetes tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes incluindo os elementos chaves destes distúrbios metabólicos, uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto que estimula, simultaneamente (1) um aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central; e (2) uma diminuição no nível da atividade neuronal noraadrenérgica central.

Como descrito acima, a literatura sobre o envolvimento da dopamina e noraepinefrina na regulação do metabolismo é

totalmente confusa com uma pobre caracterização de que os eventos neurofisiológicos críticos são requeridos com relação aos neurônios dopaminérgicos e noradrenérgicos para produzir um efeito benéfico máximo e um efeito sustentado no distúrbio metabólico enquanto minimiza as influências adversas potenciais dos referidos eventos neurofisiológicos. Trabalhos anteriores têm focado a modulação dos sítios receptores dos neurotransmissores específicos (ou seja, utilizando os agonistas ou antagonistas dos receptores), mas não foram definidos a fisiologia neuronal que está sendo liberada ou que é crucial na obtenção de um efeito benéfico máximo para reduzir os distúrbios metabólicos. A presente invenção delineou aqui métodos que aumentam, simultaneamente, a atividade neuronal dopaminérgica central e diminuem a atividade neuronal noradrenérgica central que produz os benefícios máximos e os efeitos sustentados nos distúrbios metabólicos enquanto minimizam as influências adversas potenciais dos referidos métodos para obter estes efeitos metabólicos. Assim, a presente invenção é capaz de facilitar a melhora nos distúrbios metabólicos sem efeitos colaterais desagradáveis inacessíveis com outros métodos prévios utilizando moduladores que afetam a dopamina ou a noraepinefrina. As diferenças e vantagens desta abordagem terapêutica sobre outros métodos terapêuticos que são abordagens que afetam a dopamina, tais como aqueles descritos nas patentes norte-americanas US 6,885,707; 6,004,972; 5,866,584; 5,756,513; e 5,468,755 e estímulo do agonista do receptor de dopamina ou inibidores da reabsorção de dopamina/noraepinefrina ou estimulantes de liberação, mas que não estão nesta invenção, incluem:

- 1) Potência aumentada: efeitos sinérgísticos ou multiplicadores dos métodos usados para aumentar a atividade neuronal dopaminérgica central mais os métodos utilizados para diminuir a atividade neuronal noradrenérgica central são muito mais potentes do que a

dose máxima tolerada e a dose eficaz da terapia com o agonista do receptor de dopamina ou do inibidor de reabsorção de dopamina/noraepinefrina ou terapia de estimulantes de liberação para reduzir os distúrbios metabólicos, particularmente, para reduzir os distúrbios metabólicos múltiplos simultaneamente. Consequentemente, os efeitos destes métodos desta invenção para reduzir os distúrbios metabólicos não são alcançados na prática com a terapia do agonista do receptor de dopamina. Vários exemplos desta eficácia comparativa muito melhorada são dados nas Seções de Exemplos abaixo.

2) Perfil do efeito colateral diminuído: efeito sinérgico ou aditivo da presente invenção permite uma diminuição na dose dos agentes utilizados para aumentar a atividade neuronal dopaminérgica ou a atividade neuronal noradrenérgica diminuída para produzir o efeito metabólico desejado. A dose diminuída dos referidos agentes reduz o potencial para e a ocorrência de efeitos adversos e efeitos colaterais. Uma vez que altas doses dos agentes que aumenta a atividade neuronal dopaminérgica, particularmente, os agonistas dos receptores de dopamina, estão associadas com efeitos colaterais desagradáveis que podem tornar uma terapia de longo prazo impraticável para muitos indivíduos (Cincotta AH et al, "Exp. Opin. Invest. Drugs", 1999, 10:1683), os referidos métodos permitem os benefícios da referida terapia do agonista de dopamina em se manifestar a ineficácia prévia ou um efeito menor das doses mais baixas evitando, assim, os efeitos colaterais desagradáveis das altas doses. As doses elevadas dos agentes tais como inibidores da reabsorção de dopamina/noraepinefrina que podem aumentar a atividade neuronal dopaminérgica e que podem como um tratamento sozinho ser necessário para produzir qualquer efeito metabólico e o uso efetivo para tratar os distúrbios metabólicos e estes efeitos colaterais pode ser evitado enquanto se mantém ou ainda melhora o efeito metabólico

por diminuição da dosagem destes agentes e junção da referida terapia com um agente que diminui a atividade neuronal noradrenérgica. Exemplos destes métodos poderiam ser utilizados com os agonistas receptores da dopamina pós-sináptica ou inibidores de reabsorção de dopamina e noraepinefrina com compostos que diminuem a atividade neuronal noradrenérgica com ou sem agentes que aumentam o nível de dopamina sináptica endógeno.

3) Ação contrária diminuída: a presente invenção evita o problema induzido pela diminuição da liberação da dopamina endógena que é o resultado da ligação do agonista do receptor D2 de dopamina para auto-receptores de dopamina pré-sináptica que bloqueia, desse modo, sua eficácia no tratamento da doença metabólica.

15 Dessensibilização diminuída: uma vantagem importante da presente invenção é evitar a dessensibilização como aqui definida. Tratamentos neuromoduladores anteriores, particularmente, com o uso de agonistas dos receptores D2 de dopamina ou agonistas do receptor D1, resultam em uma
20 atividade neuronal apropriada de "dessensibilização" para aplicação do fármaco, e conduz no final à ineficácia destes tratamentos. Pelo contrário, a presente invenção minimiza a dessensibilização do estímulo dos neurônios dopaminérgicos enquanto potencializa este efeito com os
25 métodos para a inibição dos neurônios noradrenérgicos e faz, assim, com que o tratamento seja altamente eficaz. A dessensibilização é reduzida através da anulação completa de ou o uso da dosagem reduzida (para doses que não produzem ou produzem modestamente [menos que 50% do
30 benefício metabólico máximo por si mesmo]) dos agonistas dos receptores D1 ou D2 de dopamina. Esta invenção reduz o potencial para dessensibilização dos efeitos metabólicos observados com os agonistas dos receptores D2 de dopamina tais como bromocriptina ou os agonistas dos
35 receptores D1 de dopamina tanto por eliminação completa de seu uso para aumentar a atividade neuronal dopaminérgica ou a redução de sua dose para níveis que

minimizam ou praticamente eliminam a dessensibilização e que são ineficazes por si mesmos. Preferivelmente, o efeito líquido da intervenção é para permanecer como uma atividade neuronal de dopamina aumentada para uma
5 atividade neuronal noradrenalina a longo prazo, sem perda de potência, e este é um outro componente crítico da presente invenção.

4) Benefício aumentado para proporção de risco ou de efeito colateral para a terapia.

10 Em uma configuração, o método da presente invenção inclui a administração a um indivíduo necessitando do tratamento para um distúrbio metabólico, incluindo a síndrome metabólica, diabetes tipo 2, obesidade, e/ou pré-diabetes, incluindo elementos chaves dos distúrbios
15 metabólicos, uma composição farmacêutica compreendendo (1) pelo menos um composto que estimula um aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central no referido indivíduo, e (2) pelo menos um composto que estimula uma diminuição no nível da atividade neuronal
20 noradrenérgica central no referido indivíduo. Em uma concretização alternativa, a composição farmacêutica pode incluir um composto único que estimula uma diminuição no nível da atividade neuronal noradrenérgica central. É também contemplado que dois, três, quatro, ou mais dos
25 referidos compostos, cada um capaz de estimular simultaneamente um aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central bem como estimular uma diminuição no nível da atividade neuronal noradrenérgica, podendo ser utilizado na composição farmacêutica. Em todas as
30 concretizações, entretanto, a proporção da atividade neuronal dopaminérgica para neuronal noradrenérgica dentro do hipotálamo é aumentada.

O aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central pode acontecer por qualquer mecanismo. Nas
35 configurações preferidas, o aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central ocorre por inclusão na composição farmacêutica de pelo menos um composto que

estimula um aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central. Preferivelmente, os referidos compostos incluem, mas não estão limitados a, inibidores de reabsorção de dopamina específicos, inibidores de reabsorção dopamina/noraepinefrina utilizados em conjunto com compostos que reduz a atividade neuronal da noraepinefrina, inibidores do transportador da dopamina pré-sináptica, antagonistas auto-receptores da dopamina pré-sináptica, melhoradores da liberação da dopamina pré-sináptica, agonistas dos receptores de dopamina pós-sináptica utilizado em conjunto com ou sem os compostos que evitam a diminuição induzida pelo agonista no nível da dopamina sináptica, estimuladores da síntese de dopamina, e/ou inibidores do catabolismo da dopamina.

Exemplos dos compostos uteis que estimulam um aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central incluem, mas não estão limitados a, GBR-12935 (conhecido como 1-[2-(difenilmetoxi)etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina); BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), quinpirol ((4aR-trans)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-5-propil-1H-pirazol[3,4-g]quinolina); quinelorano, SKF38393 91-fenil-7,8-dihidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina hidrocloreto); deprenil (também conhecido como "Selegilina"); apomorfina, pramipexol (comercialmente vendido sob o nome comercial "Mirapex"), GBR-12909 ("Vanoxerina", 1-2-(bis(4-fluorofenil)-metoxi)-etil-4(3-fenilpropil)piperazina); talexipol, dihidroergotoxina(hydergine), bromocriptina, lisurideo, tergurideo, metilfenidato, bupropion, nomefensina, fenilaminoteralinas, e combinações dos mesmos.

A inibição da atividade neuronal noradrenérgica pode também ser acompanhada através de qualquer mecanismo. Em uma concretização preferida, o estímulo de uma diminuição no nível da atividade noradrenérgica central ocorre por administração de pelo menos um composto que resulta em uma diminuição do nível da atividade noradrenérgica

central. Preferivelmente, os referidos compostos incluem, mas não estão limitados a, compostos bloqueadores do receptor noradrenérgico pós-sináptico (antagonistas), inibidores da liberação da noradrenalina, inibidores da síntese de noradrenalina, ativadores da reabsorção da noradrenalina pré-sináptica, e ativadores do catabolismo da noradrenalina pré-sináptica e na sinapse. Exemplos de compostos uteis que diminuem o nível da atividade noradrenérgica central incluem, mas não estão limitados a, prazosin (1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-(2-furanilcarbonil)piperizina):propanolol(1-(isopropilamino)-3-(1-naftiloxi)-2-propanol); clonidina (2-(2,6-dicloroanilino)-2-imidazolina); ácido fusárico (5-butyl-2-piridinearboxílico ácido; 5-butilpicolinico ácido); dopamina; fenoxibenzamina; fentolamina, (3-[[[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ila)metil](4-metilfenil)amino]fenol]; 2-[N-(m-hidroxifenil-p-toluidineometil)imidazolina); guanfacina (vendido sob a marca registrada "Tenex"); pantetina, e combinações dos mesmos.

Como indicado acima, o método da invenção pode também incluir a administração de uma composição farmacêutica que inclui um composto único ou um composto individual que estimula simultaneamente um aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central e uma diminuição no nível da atividade neuronal noradrenérgica central. Exemplos dos referidos compostos incluem, modificadores da catecolamina, tais como dopamina, e agonistas do receptor 1 da histamina, tais como lisurida-8R e fenilaminotetralinas. Combinações destes compostos podem também ser empregadas.

Uma vez que a síndrome metabólica é diagnostica como tendo um critério severo (como descrito acima), e abrange ~~adicionalmente anormalias vasculares, tais como,~~ disfunção endotelial, condição pró-inflamatória vascular, e condições pró-coagulativa vascular, o tratamento da síndrome metabólica de acordo com a presente invenção

inclui ainda:

a) tratamento da disfunção endotelial ou estado pró-oxidante associado com doença cardiovascular;

b) tratamento da hipertensão, estado pró-inflamatório vascular, estado pró-coagulativo e estado pró-oxidante simultaneamente. Exemplos de marcadores de sangue do estado pró-inflamatório incluem, mas não estão limitados a: proteína C reativa, proteína a amiloide no soro, interleucina 6, interleucina 1, fator alfa de necrose tumoral, homocisteína, e contagem de células brancas no sangue. Exemplos de marcadores de sangue para estado pró-coagulativo incluem, mas não estão limitados a: viscosidade do hematócrito, agregação de células vermelhas, inibidor 1 do ativador de plasminogênio, fibrinogênio, fator van Willebrand, Fator VII, Fator VIII, e Fator IX;

c) tratamento de pelo menos dois de hipertensão, estado pró-inflamatório vascular, estado pró-coagulativo, ou estado pró-oxidante simultâneo; e

d) tratamento de pelo menos um de hipertensão, estado pró-inflamatório vascular, ou estado pró-coagulativo.

O endotélio pode modificar os fatores circulantes bem como a síntese e a liberação dos fatores que influenciam a saúde cardiovascular e a doença. A disfunção do endotélio é caracterizada por alterações na modulação do endotélio da vasculatura que favorece ou potencializa a vasoconstrição, um estado pró-coagulante, e/ou um estado pró-inflamatório bem como outros processos bioquímicos que contribuem todos para o início e o progresso da arteriosclerose ("Am. J. Cardiol", 91(12A):3H-11H, 2003; "Am. J. Cardiol"., 115 Supl. 8A:99S-106S, 2003).

Os compostos da invenção são preferivelmente administrados internamente, por exemplo, oralmente, subcutaneamente, transdermicamente, sublingualmente, ou intravenosamente, na forma de composições farmacêuticas convencionais, por exemplo, em excipientes farmacêuticamente aceitáveis enterais ou parenterais

contendo veículos inertes orgânicos e/ou inorgânicos, tais como água, gelatina, lactose, amido, estearato de magnésio, talco, óleos de plantas, gomas, álcool, vaselina, ou do gênero. As composições farmacêuticas
5 podem ser na forma sólida convencional, por exemplo, tabletes, drágeas, supositórios, cápsulas, ou do gênero, ou formas líquidas convencionais, tais como suspensão, emulsão, ou do gênero. Se desejado, eles podem ser esterilizados e/ou conter adjuvantes farmacêuticos
10 convencionais, tais como agentes conservantes, agentes estabilizantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes, tampões, ou sais utilizados para o ajuste da pressão osmótica. As composições farmacêuticas podem também conter outros materiais terapeuticamente ativos. A
15 composição farmacêutica da invenção pode ser feita utilizando métodos convencionais conhecidos na técnica da fabricação farmacêutica.

A composição farmacêutica da invenção incluiria uma quantidade dos compostos da invenção eficaz para o
20 tratamento da síndrome metabólica, obesidade, pré-diabetes, ou diabetes do tipo 2. A dosagem eficaz dependerá da severidade da doença e da atividade do composto particular empregado, e está assim, dentro do conhecimento da técnica, para determinar qualquer
25 mamífero hospedeiro particular, ou outro organismo hospedeiro. Dosagens apropriadas podem ser, por exemplo, na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg por kg para um ser humano e, mais preferivelmente, de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg por kg para um ser humano.

30 A proporção do composto que estimula um aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central para o composto que estimula uma diminuição no nível da atividade neuronal noradrenérgica central na composição
farmacêutica geralmente varia de cerca de 500:1 a 1:500
35 em uma base em peso-peso (p:p) e, mais preferivelmente, de cerca de 100:1 a 1:100 em uma base peso a peso (p:p). As oscilações neurais centrais em vinte quatro horas

governam a regulação e a coordenação fisiológica múltipla (por exemplo, metabólico) eventos na periferia como uma função de sua relação com a fase de vinte quatro horas, descrita na patente norte-americana No: US 5,468,755 e aqui incorporada por referência em sua íntegra. Um dos referidos ritmos de 24 horas governando o status metabólico é o ritmo de 24 horas centrais (hipotalâmico) da atividade dopaminérgica. Foi previamente observado que a fase de troca fora do ritmo de 24 horas das atividades dopaminérgicas centrais influencia o status da obesidade ou do diabetes. Entretanto, foi surpreendentemente descoberto que a fase de troca fora do ritmo de 24 horas de uma atividade dopaminérgica hipotalâmica normal saudável através do meio, dieta, stress, genética e/ou outros fatores são de certo modo também operativos em um sistema regulatório fisiológico muito diferente e amplo e potencializa e conduz a patologias metabólicas complexas múltiplas de e associadas com a síndrome metabólica como descrito aqui. Além disso, foi descoberto que a reposição deste ritmo dopaminérgico central anormal de 24 horas dirigido aqueles estados saudáveis normais resulta em uma melhora simultânea nas patologias complexas múltiplas de e associadas com a síndrome metabólica como descrito aqui.

Como descrito acima, a síndrome metabólica e suas patologias associadas representam uma patologia diferente da diabetes e da obesidade, a causa disto é desconhecida. Entretanto, indivíduos com síndrome metabólica têm um risco muito maior de desenvolver doenças cardiovasculares do que os indivíduos sem a síndrome. Considerando que a obesidade e o diabetes do tipo 2 não estão sempre associadas com síndrome metabólica e vice versa, é claro que este risco maior para a saúde representa um estado metabólico separado e único com características únicas. O ajuste do ritmo de 24 horas das atividades dopaminérgicas centrais por vários meios pode ser empregado para reduzir as muitas patologias de e associadas com esta síndrome,

por exemplo, aspecto vascular anormal, vascular saudável, função endotelial, metabolismo da glicose e lipídio, funções do sistema imune especificamente influenciado pela vasculatura, ação da insulina, e coagulabilidade do sangue. Esta mesma metodologia de recolocação dopaminérgica de 24 horas pode também ser utilizada para tratar o risco cardiometabólico, um grupo de patologias fisiológicas de origem comum ou diferente que converge a um risco maior da doença cardiovascular.

Estes fatores de risco incluem aqueles da síndrome metabólica, mas também inflamação, disfunção endotelial, hipercolesterolemia, diabetes, obesidade, fumantes, sexo, idade. Ao invés de justificar o aumento da atividade dopaminérgica com os agonistas de dopamina central para melhorar a síndrome metabólica, o risco cardiometabólico e suas patologias associadas, um pode influenciar melhor estas condições pelo tempo de administração dos referidos agonistas de dopamina para coincidir com o pico diário nas atividades dopaminérgicas centrais dos indivíduos saudáveis da mesma espécie para derivar os benefícios máximos a partir da referida terapia com o agonista de dopamina no tratamento destas condições.

Ainda de acordo com esta invenção, o uso dos agonistas de dopamina para tratar a síndrome metabólica (obesidade, resistência a insulina, hiperlipidemia, e hipertensão), patologias não-metabólicas associadas com MS (um estado pró-inflamatório, um estado pró-coagulativo, um estado pró-oxidante, e/ou disfunção endotelial), arterioesclerose, e/ou doença cardiovascular, todos em indivíduos com ou sem diabetes do tipo 2, é aplicada durante intervalos diários específicos para maximizar a eficácia do referido tratamento. O uso dos referidos agonistas de dopamina agindo centralmente para o tratamento dos distúrbios vasculares metabólicos e não-metabólicos descritos aqui podem ser potencializados através de sua administração em um período apropriado do dia. O ritmo de 24 horas da atividade dopaminérgica

dentro do sistema nervoso central e, particularmente, a relação das fases destes ritmos neuronal dopaminérgico com outras atividades neuronal de 24 horas tal como atividade neuronal serotonérgica tem demonstrado regular a glicose periférica e o metabolismo do lipídio de uma maneira dependente na fase do pico diário de uma atividade dopaminérgica central de 24 horas. Consequentemente, o aumento na atividade dopaminérgica em períodos particulares do dia versus outros produz uma eficácia máxima na melhora da doença metabólica e nos distúrbios metabólicos tais como diabetes tipo 2, obesidade, pré-diabetes, síndrome metabólica, risco cardiometabólico, hipertensão, dislipidemia, resistência á insulina, hiperinsulinemia, esteatose hepática, doença renal, doença cardiovascular, doença cerebrovascular, e doença vascular periférica e biomarcadores que impedem a doença vascular. Como tal, o tratamento com sucesso maximizado destas patologias acima mencionadas e anormalidades pode ser acompanhado por administrações periódicas apropriadas diárias de ação central do agonista de dopamina. Uma vez que esta terapia com o agonista de dopamina ataca a raiz da causa destes distúrbios metabólicos (desregulação central do metabolismo periférico global) é possível efetuar melhoras nas patologias metabólicas severas de um modo simultâneo que não é geralmente conseguido por outros meios convencionais que atacam sintomas específicos particulares da doença metabólica, por exemplo, hipertensão ou colesterol elevado ou hiperglicemia por ação dos alvos periféricos a jusante específicos tais como vias bioquímicas dentro do fígado ou músculos. O referido tratamento efetivo é atualmente falho na luta geral dos terapêuticos para as doenças metabólicas. Além disso, a terapia com o agonista de dopamina central pode ser emparelhado com agentes terapêuticos de ação periférica tais como agentes anti-diabetes, agentes anti-hipertensivos, agentes diminuidores do colesterol,

agentes antiinflamatórios, ou agentes anti-obesidade para produzir melhoras adicionais nas doenças metabólicas tais como obesidade ou diabetes do tipo 2 ou aspectos particulares das doenças metabólicas tais como hipertensão associadas com obesidade ou diabetes do tipo 2.

A presente invenção descrita ainda em detalhes por meio dos exemplos a seguir. Todas as partes e porcentagens são em peso a menos que explicitamente indicado de outra forma.

EXEMPLOS

Generalidades

Quatro grupos diferentes de animais apresentando a síndrome metabólica, obesidade, pré-diabetes ou diabetes do tipo 2 foram estudados. Dentro de cada grupo de doença, os animais foram designados aleatoriamente para um dos quatro diferentes grupos de tratamento e tratados cada um com salina como controle, ativadores da atividade neuronal de dopamina central, inibidores da atividade neuronal noradrenérgica central, ou uma entidade molecular ou entidades que é/são tanto um ativador da atividade neuronal dopaminérgica central quanto um inibidor da atividade neuronal noradrenérgica central, respectivamente.

Dentro de cada um dos modelos de doenças de estudo e relativo ao grupo controle dos grupos de ativador neuronal dopaminérgico/grupo inibidor da atividade neuronal noradrenérgica apresenta a melhor melhora no metabolismo (diminuição na obesidade, dislipidemia, hipertensão, resistência a insulina, função vascular, glicose em jejum falha, tolerância á glicose e/ou hiperglicemia) que é também significativamente melhor tanto no grupo ativador dopaminérgico quanto no inibidor noradrenérgico que podem ser cada um melhor do que (ou seja, demonstrar uma melhora na doença metabólica em relação ao) controle. Um sinergismo inesperado entre a estimulador da atividade neuronal dopaminérgica e o

inibidor da atividade neuronal noradrenérgica é observado em relação ao efeito na melhora da obesidade, na síndrome metabólica com condições associadas, pré-diabetes, e/ou diabetes do tipo 2.

5 Adicionalmente, nos estudos do uso dos inibidores de reabsorção de dopamina seletiva comparado com os inibidores de reabsorção de dopamina/noraepinefrina nos distúrbios metabólicos demonstram que o inibidor de reabsorção de dopamina seletiva é mais eficaz no
10 tratamento dos distúrbios metabólicos do que são para os inibidores de reabsorção de dopamina/noraepinefrina. Também, os inibidores de reabsorção de dopamina/noraepinefrina mais os compostos que reduzem a atividade neuronal da noraepinefrina (e, portanto,
15 bloqueiam o efeito da noraepinefrina para a reabsorção da dopamina/noraepinefrina).

Exemplo 1

Introdução

GBR 12909 (1-(2-[bis(4-fluorofenil)metoxil]etil)-4-(3-
20 fenilpropil)piperazina dihidrocloreto) é um inibidor de reabsorção de dopamina específico. A administração sistêmica de GBR 12909 pode aumentar a atividade neuronal dopaminérgica para noradrenérgica no sistema nervoso central. Um estudo foi conduzido para determinar os
25 efeitos de GBR 12909 sobre a glicose no sangue e nos níveis de ácido graxo livre no plasma em camundongos obesos, diabéticos (cepa ob/ob). Os camundongos ob/ob são hiperfágicos, obesos, resistentes à insulina, diabéticos e dislipidêmicos devido a ausência da leptina funcional
30 como resultado de uma mutação neste gene. A restrição de alimentos e calorias nestes camundongos conduz ao aumento dos níveis de ácido graxo livres no plasma o que pode funcionar além em períodos longos para piorar o diabetes.

Este modelo animal também apresenta doença renal,
35 esteatose hepática, doença cerebrovascular e cardiovascular como resultado deste rearranjo metabólico.

Métodos e resultados

Grupos diferentes de camundongos fêmeas obesas, diabéticas (ob/ob) (peso do corpo de aproximadamente 33 g) foram mantidas em 12 horas diárias de exposição de luz, alojadas uma por gaiola e deixadas em alimentação *ad libitum* foram aleatoriamente divididas para um tratamento diário tanto com um inibidor de reabsorção de dopamina específica, GBR 12909 em uma dose de 30 mg/kg por peso do corpo (n = 5-7) quanto com um veículo (grupo controle; n = 5-7) por um período de 14 dias. No décimo quinto dia de estudo e aproximadamente 24 horas após o final do tratamento, os animais foram sacrificados e as amostras de sangue foram obtidas para análise da glicose no sangue e os níveis de triglicérides e ácido graxo livre no plasma. Em relação ao controle, o tratamento com GBR 12909 reduziu a glicose no sangue de 455 +/- 50 mg/dl para 145 +/- 25 mg/dl. Relativo aos controles, GBR 12909 reduziu os níveis de ácido graxo livres no plasma de 780 +/- 40 μ M para 450 +/- 20 μ M. Relativo aos controles, GBR 12909 reduziu o peso do corpo final de 42 +/- 2g para 28 +/- 0,5 g e o nível de triglicérides no plasma em aproximadamente 32%.

Discussão

Os estudos atuais demonstram que o tratamento da obesidade, animais diabéticos com um inibidor de reabsorção de dopamina específico, GBR 12909, que aumenta a proporção da atividade neuronal da dopamina para noradrenalina através do aumento seletivo dos níveis de dopamina sináptica resultando em uma melhora do diabetes tipo 2, obesidade, e síndrome metabólica.

Exemplo 2

Introdução

O GBR 12909 é um inibidor de reabsorção de dopamina específico. Seu uso pode aumentar a atividade neuronal dopaminérgica para noradrenérgica no sistema nervoso central. Entretanto, por combinação de GBR 12909 com clonidina, um agonista do receptor alfa-2 noradrenérgico com afinidade preferencial para os sítios alfa-2 pré-

sináptica, é possível ainda aumentar a proporção da atividade neuronal da dopamina para noradrenalina no sistema nervoso central, Um estudo foi conduzido para determinar a interação eficaz de GBR 12909 e clonidina nos níveis de glicose no sangue em camundongos ob/ob.

Métodos e resultados

Camundongos fêmeas ob/ob obesas, diabéticas (peso do corpo de aproximadamente 28 g), com diabetes moderado foram mantidas por 14 horas diárias em exposição de luz, alojadas uma por gaiola e deixadas em alimentação *ad libitum*. Grupos diferentes destes animais foram aleatoriamente tratados uma vez ao dia cada um com inibidor de reabsorção de dopamina específico, GBR 12909 em uma dosagem aproximada de 20 mg/kg por peso do corpo (n = 4), ou clonidina em uma dosagem de aproximadamente 0,1 mg/kg (n = 5), estas mesmas dosagens de GBR 12909 mais clonidina (n=3), ou veículo (grupo controle; n= 5-7) por um período de 14 dias. No décimo quinto dia de estudo e aproximadamente 24 horas após o final do tratamento, os animais foram sacrificados e as amostras de sangue foram obtidas para análise do nível da glicose no sangue. Em relação ao controle, o tratamento com GBR 12909 não teve efeito na glicose do sangue (202 +/- 41 para 221 +/- 31 mg/dl) como também a clonidina (202 +/- 41 versus 250 +/- mg/dl), entretanto, GBR 12909 mais clonidina reduziu o nível da glicose no sangue de 202 +/- para 121 +/- 15 mg/dl.

Discussão

Estes estudos indicam que o aumento da proporção da atividade neuronal dopaminérgica para noradrenérgica, neste caso por inibição da reabsorção da dopamina pré-sináptica da dopamina sináptica mais a redução da liberação noradrenérgica por estímulo dos receptores alfa-2 pré-sináptica resulta em um efeito sinérgístico para melhorar a hiperglicemia e o diabetes do tipo 2. Este efeito interativo positivo permite uma dosagem efetiva menor dos compostos a serem administrados que no

final podem também reduzir os efeitos colaterais dependentes da dosagem destes compostos aos indivíduos.

Exemplo 3

Introdução

5 Anfetamina é um melhorador da liberação de dopamina pré-sináptica seletivo. Ele age também como um melhorador da liberação noradrenérgica pré-sináptica, mas em dosagens superiores que irão reagir no efeito da atividade de inibição da reabsorção de dopamina para melhorar o
10 metabolismo. Entretanto, a adição de um agonista do receptor D2 de dopamina irá agir para reduzir qualquer aumento induzido pela anfetamina no nível da noradrenalina sináptica e, portanto, irá produzir um efeito desejado mais pronunciado na doença metabólica do
15 que a anfetamina ou o agonista do receptor D2 sozinho. Um estudo foi conduzido para determinar o efeito da dosagem menor de anfetamina (3 mg/kg) com ou sem o agonista do receptor D2 de dopamina bromocriptina (dose 5-< 10 mg/kg) no ganho de peso, glicose no sangue, nível de ácido graxo
20 livre no plasma e nível de triglicérides em camundongos obesos, diabéticos (cepas ob/ob). Foi demonstrado previamente na literatura que o tratamento bromocriptina nesta dose não tem efeito na alimentação, peso do corpo, ou na glicose no sangue nestes animais ("Life Sciences",
25 61:951, 1997). O camundongo ob/ob é hiperfágico, obeso, resistente à insulina, diabético e dislipidêmico devido à ausência de leptina funcional como resultado de uma mutação neste gene. A restrição de alimentos e calorias nestes camundongos conduz ao aumento dos níveis de ácido
30 graxo livres no plasma o que pode funcionar além em períodos longos para piorar o diabetes.

Métodos e resultados

Camundongos fêmeas ob/ob obesas, diabéticas (peso do
35 corpo de aproximadamente 33 g), mantidas por 12 horas diárias em exposição de luz, alojadas uma por gaiola e deixadas em alimentação *ad libitum* foram tratadas diariamente aleatoriamente tanto com um inibidor de

reabsorção de dopamina seletiva, anfetamina em uma dose de 3 mg/kg do peso do corpo (n = 5-7), ou anfetamina (3 mg/kg) mais bromocriptina (5-10 mg/kg; n=5) ou veículo (grupo controle; n = 5-7) por um período de 14 dias. No

5 décimo quinto dia de estudo e aproximadamente 24 horas após o final do tratamento, os animais foram sacrificados e as amostras de sangue foram obtidas para análise do nível da glicose no sangue, níveis de ácido graxo livre no sangue e níveis de triglicérides. Em relação aos

10 camundongos ob/ob, o tratamento com bromocriptina na dose empregada neste estudo demonstrou não reduzir o nível de glicose no sangue ou o peso do corpo. Em relação ao controle, a anfetamina reduziu os níveis de glicose no sangue de 422 +/- 46mg/dl para 348 +/- 22 mg/dl,

15 entretanto, o tratamento com a anfetamina mais bromocriptina reduziu a glicose no sangue de 422 +/- 46 mg/dl para 250 +/- 20 mg/dl. Em relação ao controle, o tratamento com anfetamina reduziu os níveis de triglicérides no plasma de 175 +/- 21 mg/dl para 70 +/-

20 mg/dl, entretanto o tratamento com a anfetamina mais bromocriptina reduziu os níveis de triglicérides no plasma ainda para 60 +/- mg/dl. Em relação aos controles, o tratamento com anfetamina reduziu os níveis de ácido graxo no plasma de 900 +/- 100 μ M para 510 +/- 30 μ M,

25 entretanto o tratamento com anfetamina mais bromocriptina reduziu os níveis de triglicérides no plasma ainda para 495 +/- 25 mg/dl. A anfetamina não teve efeito no peso final do corpo, entretanto, a anfetamina mais bromocriptina reduziu o peso final do corpo de 44 +/- 1 g

30 para 39 +/- 1,5 g.

Discussão

Estas descobertas indicam que o aumento na proporção da atividade da dopamina para noradrenalina neuronal por

35 aumento seletivo dos níveis de dopamina sináptica, neste caso por inibição de sua reabsorção dentro dos neurônios pré-sinápticos em uma dose que age preferencialmente na reabsorção da dopamina em combinação com um agonista

receptor D2 de dopamina que pode reduzir o impacto da anfetamina para aumentar a noradrenalina sináptica, pode melhorar o diabetes do tipo 2, dislipidemia, e indícios da síndrome metabólica. Além disso, os efeitos interativos destes dois compostos são sinérgicos na melhora do diabetes, obesidade e síndrome metabólica. Este efeito interativo positivo permite dosagens efetivas menores dos compostos que podem também reduzir qualquer efeito colateral destes compostos no indivíduo. Estes resultados demonstram ainda a interação sinérgica da mistura de inibidores de reabsorção dopamina/noradrenalina e na atividade do agonista D2 da dopamina para aumentar a proporção da atividade de dopamina para noradrenalina e melhorar, desse modo a doença metabólica.

Exemplo 4

Introdução

O ácido fusário é um inibidor beta hidroxilase de dopamina que reduz a síntese de noradrenalina em neurônios noradrenérgico. Não está presente nos neurônios dopaminérgico e, exerce, assim, nenhum efeito neles. O SKF38393 é um agonista receptor D1 da dopamina pós-sináptica sem influência notável nos neurônios noradrenérgicos. Um estudo foi conduzido para determinar os efeitos interativos do ácido fusárico mais o SKF 38393 nos níveis de armazenamento da gordura do corpo, e da glicose no sangue e os níveis de triglicérides no plasma em camundongos ob/ob. O camundongo ob/ob é hiperfágico, obeso, resistente à insulina, diabético e dislipidêmico devido a ausência de leptina funcional como um resultado de uma mutação neste gene.

Métodos e resultados

Camundongos fêmeas obesas, diabéticas (peso do corpo de aproximadamente 33 g) foram mantidas por 14 horas diárias em exposição de luz, alojadas cada uma em uma gaiola, e deixadas em alimentação *ad libitum*, foram tratadas uma vez ao dia aleatoriamente com ácido fusárico (15 mg/kg; n

= 6-8), SKF 38393 (10 mg/kg; n = 6-8), ambos, o ácido fusário (15 mg/kg) e SKF 38393 (10 mg/kg) (n = 6-8), ou o veículo (grupo controle; n = 6-8) por um período de 14 dias. No décimo quinto dia do estudo e aproximadamente 24 horas após o final do tratamento, os animais foram sacrificados e as amostras de sangue foram obtidas para análise do nível de glicose no sangue, os níveis de ácido graxo livre no plasma e os níveis de triglicérides. Em relação ao controles, o ácido fusário elevou o nível de glicose no sangue de 380 +/- 30 mg/dl para 430 +/- 30 mg/dl e SKF 38392 reduziu o nível de glicose de 290 +/- 55 mg/dl. Entretanto, o ácido fusário mais SKF 38393 reduziu o nível de glicose no sangue para 180 +/- 20 mg/dl. O tratamento com ácido fusárico elevou o nível de triglicéride no plasma de 155 +/- 15 mg/dl para 170 +/- mg/dl, enquanto o SKF 38393 diminuiu o nível de triglicéride no plasma para 130 +/- 7 mg/dl e o tratamento com o ácido fusárico mais o SKF 38393 diminuiu o nível de triglicéride no plasma para 115 +/- 4 mg/dl. Nem o ácido fusárico tampouco o SKF 38393 tiveram qualquer efeito no peso final da camada de gordura retroperitoneal (735 +/- 43 mg e 735 +/- 50 mg, respectivamente versus o valor controle de 727 +/- 24 mg), entretanto, a combinação do ácido fusárico mais o SKF 38393 reduziu o peso da camada de gordura retroperitoneal para 680 +/- 25 mg.

Discussão

Estas descobertas indicam que o aumento da proporção da atividade da dopamina para noradrenalina neuronal por estímulo pós-sináptico dos receptores D1 da dopamina mais a inibição da síntese da noradrenalina na etapa da beta hidroxilase da dopamina, pode melhorar o diabetes do tipo 2, obesidade e síndrome metabólica. Além disso, o efeito interativo destes dois compostos são sinérgísticos na melhora do diabetes, obesidade e síndrome metabólica. Este efeito interativo positivo permite uma dosagem eficaz menor dos compostos que podem também reduzir

qualquer efeito colateral dependente da dosagem destes compostos ao indivíduo.

Exemplo 5

Este exemplo demonstra o efeito do agonista da dopamina pós-sináptica mais o inibidor de beta hidroxilase de dopamina nos distúrbios metabólicos em ratos SHR com uma alimentação com alto teor de gordura e hipertensivos. Ratos machos SHR foram mantidos em exposição de luz diária de 14 horas e alimentados com uma dieta de alto teor de gordura (60% de energia obtida da gordura; 5,25 kcal/peso em grama) por 3 semanas e então divididos em grupos diferentes e tratados tanto com quinolorana (Q; um agonista receptor misto de D2/D3 dopamina) (0,075 mg/kg), ácido fusárico (FA; um inibidor beta hidroxilase de dopamina) 12,5 mg/kg, quinolorana (0,075 mg/kg) mais FA (Q/FA (12,5 mg/kg), ou veículo em 13 horas após o início da luz por 17 dias. A dosagem de Q e FA foram fixadas em menos que metade do máximo para o efeito das funções de ligação do receptor de dopamina central e de atividade da beta hidroxilase de dopamina, respectivamente. O referido tratamento com uma dieta de alto teor de gordura resultou em um ganho de peso significativo em relação aos animais alimentado no padrão. As medidas da pressão do sangue foram tomadas 14 dias de tratamento e os animais foram sacrificados no 18º dia de tratamento para análise da gordura do corpo e fatores humorais e metabólitos. Em relação aos grupos Q e FA, o grupo Q/FA produziu reduções robustas e sinérgica na mudança da linha de base do peso do corpo (x versus y) enquanto o grupo do controle veículo não reduziu o ganho de peso de todos. Com importância, o grupo Q apresentou uma dessensibilização nos efeitos da perda de peso precocemente no regime de tratamento, de modo que este grupo recuperou na média a perda dos valores da linha de base no final do tratamento. Os modestos e qualquer efeito de perda de peso nos Grupos Q e FA foram amplificados várias vezes na combinação de grupos

indicando um sinergismo claro na perda de peso (Figuras 1 e 2). Também, o referido tratamento Q/FA em relação ao grupo veículo reduziu a endotelina-1 no plasma (Figura 2), o óxido nítrico (Figura 4), e os níveis de proteína C-reativa (Figura 5) e na medida em que Q não teve efeito significativo no óxido nítrico ou nos níveis de fragmentos endotelina 1-21 no plasma e FA, não teve efeito significativa no CRP, as referidas reduções de Q/FA no óxido nítrico, endotelina 1 e CRP foram adicionalmente maiores do que nos compostos individualmente para estes parâmetros ($0 + X > X$). Com relação a glicose no sangue, apesar de ambos Q e FA reduzirem o nível de glicose em relação ao veículo, apenas o regime com Q/FA normalizou a glicose no sangue nestes animais em relação ao veículo (Figura 6). O grupo Q/FA foi o único grupo que produziu uma redução significativa em todos os parâmetros testados.

Exemplo 6

Camundongos Black C57 fêmeas foram mantidos em uma exposição de luz de 12 horas diárias e alimentados com uma dieta simples com alto teor de açúcar/dieta com teor de gordura moderada (dieta ocidental) por muitas semanas para induzir a obesidade e então grupos diferentes dos animais ($n = 5-8/\text{grupos}$) foram tratados tanto com GBR 12909 (25 mg/kg), FA 910 mg/kg), clonidina (0,075 mg/kg), GBR (25 mg/kg) mais FA (10 mg/kg), GBR (25 mg/kg) mais clonidina (0,075 mg/kg), bromocriptina (10 mg/kg) mais SKF 38393 (10 mg/kg), ou veículo e, sacrificados após 14 dias de tratamento para analisar o nível de armazenamento de gordura no sangue. Em relação ao veículo e os grupos BC/SKF, a maior redução no estoque de gordura do corpo foi observado nos grupos GBR mais FA e GBR mais clonidina. Além disso, dentro destas duas combinações de grupos, a amplitude destes efeitos foram adicionalmente maiores em relação aos efeitos de cada um dos respectivos compostos individualmente quando combinados. A clonidina não teve efeito no nível de estoque de gordura no corpo por si só. O resultado demonstrar que um inibidor de

reabsorção de dopamina seletivo mais um agonista alfa-2 A de noraepinefrina pré-sináptica ou um inibidor de reabsorção de dopamina seletiva mais um inibidor de beta hidroxilase de dopamina pode, em cada caso, sinergizar para reduzir a gordura do corpo em animais alimentados com uma dieta de alto teor de açúcar simples/uma dieta de teor de gordura moderada. A figura 7 mostra o efeito de GRB, FA, GBR + FA, clonidina, clonidina + GBR, e BC/SKF na gordura do corpo de camundongos alimentados com uma dieta ocidental. Como mostrado na figura 7, um asterisco denota uma diferença significativa do controle e NS = nenhum significado relativo para o controle.

Exemplo 7

Camundongos fêmeas obesos e diabéticos (cepa ob/ob) e 6 semanas de idade foram alimentados com uma dieta padrão de roedores e grupos diferentes de animais (n = 5-7/grupos) foram tratados com bupropiona (40 mg/kg), FA (10 mg/kg, bupropiona (40 mg/kg) mais FA (10 mg/kg), ou veículo por 14 dias e então, sacrificados para análise da glicose no sangue, e o nível de armazenamento de gordura no corpo.

Em relação ao grupo controle, o grupo bupropiona mais FA apresentou uma redução maior tanto no nível de glicose no sangue (hiperglicemia ou diabetes) quanto no nível de gordura no corpo. Além disso, estas reduções foram mais do que adicionais em relação a magnitude dos efeitos dos compostos individuais combinados. Apenas o grupo FA/Bupropiona (Buprop) apresentou uma redução significativa na gordura do corpo em relação ao grupo veículo controle (Figura 8). O grupo FA/Bupropiona apresentou a maior redução na glicose do sangue e este efeito foi maior do que adicional comparado aos grupos FA e Bupropiona combinados. O tratamento com FA não produziu efeito significativo no nível de glicose no sangue (figura 9).

Exemplo 8

Os efeitos da adição de GBR (um inibidor de reabsorção de

dopamina seletivo) para bromocriptina (um agonista do receptor D2 da dopamina, que pode reduzir a atividade neuronal noraepinefrina central) em uma tentativa para evitar o impacto do efeito do agonista receptor D2 para
5 reduzir a dopamina endógena e para, portanto, melhorar os distúrbios metabólicos foi examinado em camundongos ob/ob tratados tanto com o veículo, bromocriptina (BC) (10 mg/kg), GBR 12909 (20 mg/kg) ou bromocriptina 910 mg/kg) mais GBR 12909 (20 mg/kg). Os camundongos fêmeas obesas
10 diabéticas foram alimentadas com uma dieta padrão e grupos diferentes de animais ($n = 5-7$ /grupos) foram tratados diariamente por 14 dias com bromocriptina (para reduzir a atividade neuronal da noraepinefrina) (10 mg/kg), GBR 12909 (para aumentar a atividade neuronal
15 dopaminérgica) (20 mg/kg) ou com bromocriptina (10 mg/kg) mais GBR 12909 (20 mg/kg), ou veículo. Em relação ao veículo controle, o grupo BC mais GBR apresentou uma redução maior no nível de glicose no sangue (ou seja, hiperglicemia ou diabetes) e o efeito neste grupo foi
20 maior do que adicional quando comparado com o grupo BC e GBR sozinho. O grupo BC/GBR apresentou uma redução maior no nível de glicose no sangue. BC não teve efeito no nível de glicose no sangue. O efeito de BC/GBR no nível de glicose no sangue foi maior do que adicional nos
25 efeitos individuais de BC e GBR combinados (figura 10).

Exemplo 9

Camundongos fêmeas com 4 semanas de idade foram alimentadas com uma dieta com alto teor de gordura por 20 semanas para induzir o diabetes e resistência a insulina
30 e continuada na referida dieta enquanto tratadas por 14 dias tanto com GBR 12909 (10 mg/kg), FA (15 mg/kg), GBR 12909 (10 mg/kg) mais FA (15 mg/kg), ou veículo e sacrificados após 154 dias de tratamento para análise da
- .. gordura do corpo, glicose no sangue, insulina no plasma,
35 e níveis de óxido nítrico no plasma. O compósito do nível de armazenamento de gordura no sangue, glicose no sangue e insulina no plasma reduziu mais no grupo GBR/FA e em

uma magnitude maior do que o aditivo dos grupos GBR individual e FA combinado. Apenas o grupo GBR/FA normalizou o nível de insulina no plasma. Este grupo GBR/FA também apresentou uma redução maior no óxido nítrico comparado ao veículo controle. O maior efeito no nível de glicose no sangue foi apresentando pelo grupo GBR/FA. O grupo GBR sozinho não teve efeito significativo no nível de glicose no sangue, de modo que o efeito de GBR mais FA no nível de glicose no sangue foi maior do que o aditivo comparado aos efeitos individuais de GBR e FA combinado (Figura 11). Apenas o grupo GBR/FA normalizou o nível de insulina no plasma para níveis não significativamente diferentes da tendência, sensibilidade a insulina, camundongos não diabéticos. Ambos os grupos GBR e FA sozinhos tiveram níveis de insulina no plasma significativamente maiores após o tratamento quando comparado a tendência do controle (figura 12). O efeito maior na redução do estoque de gordura do corpo foi apresentado pelo grupo GBR/FA que foi significativamente melhor do que tanto o GBR quanto o grupo FA (figura 13). A maior redução do óxido nítrico foi apresentada pelo grupo GBR/FA (figura 14). O tratamento com GBR/FA de camundongos obesos, alimentados com uma dieta de alto teor de gordura por 20 semanas e mantidos em uma dieta de alto teor de gordura por 2 semanas adicionais durante o tratamento resultou em um peso do corpo próximo ao normalizado (peso normal para a idade dos controles combinados = 28 gramas). Este efeito não foi observado com os tratamentos GBR ou FA sozinhos. Também, não existiu a dessensibilização para este tratamento com melhora da dopamina neste efeito de redução do peso do corpo como foi observado com o agonista receptor D2 de dopamina (Figura 15).

Exemplo 10

Camundongos machos Black C57 pesando aproximadamente 40 gramas foram alimentados com uma dieta de alto teor de gordura, a partir das 5 semanas de idade pro 20 semanas

para induzir a obesidade e a resistência a insulina e então tratados com metilfenidato (um inibidor de reabsorção de dopamina e noraepinefrina) (5mg/kg), pantetina (um inibidor de beta hidroxilase dopamina) (3 mm), metilfenidato mais pantetina nas respectivas doses, ou veículo por 12 dias e, então, sacrificados para análise da gordura do corpo e sensibilidade a insulina (via análise HOMA-IR, valores HOMA-IR são inversamente correlacionados com a sensibilidade à insulina). Em relação ao grupo veículo controle, o grupo metilfenidato mais pantetina apresentou uma melhora maior na sensibilidade à insulina e este efeito foi significativamente maior do que o efeito do composto individualmente. O efeito de pantetina para reagir como um efeito melhorador da noraepinefrina de metilfenidato (via inibição da síntese de noraepinefrina) resultou em um aumento do efeito metilfenidato (figura 16).

Exemplo 11

O efeito do aumento da atividade neuronal da dopamina central versus aumento da atividade da dopamina central mais atividade neuronal da noraepinefrina na gordura do corpo, glicose no sangue, insulina no plasma, e sensibilidade à insulina foi estudado em camundongos machos alimentados com uma dieta de alto teor de gordura a partir de 4 semanas de idade até 24 semanas de idade. Estes camundongos foram mantidos nesta dieta com alto teor de gordura enquanto tratados tanto com GBR (20 mg/kg) (um inibidor de reabsorção de dopamina seletivo) ou bupropiona (20 mg/kg) (um inibidor de reabsorção de dopamina e noraepinefrina) em doses que aproximam seu efeito máximo em 50% para estas funções *in vivo* nos roedores. A administração de doses iguais destes compostos para camundongos alimentados com alto teor de gordura demonstram que o GBR foi muito mais efetivo na redução de gordura do corpo, glicose no sangue, insulina no plasma e resistência a insulina do que o bupropiona. Estes resultados indicam que o aumento da atividade

neuronal da dopamina central (via um inibidor de reabsorção da dopamina seletivo) é mais eficaz do que o aumento da atividade neuronal da dopamina e da noraepinefrina central (via um inibidor de reabsorção da dopamina e noraepinefrina) na redução dos distúrbios metabólicos e que se remove a atividade neuronal noraepinefrina aumentando os efeitos destes compostos inibidores da reabsorção de dopamina/noraepinefrina um pode melhorar seus efeitos nos distúrbios metabólicos. O GBR reduziu significativamente a gordura do corpo comparado ao veículo e o tratamento com Bupropiona (figura 17). O tratamento com GBR reduziu significativamente o nível de glicose no sangue (hiperglicemia e diabetes) em relação ao veículo e os grupos do tratamento bupropiona (figura 18). O tratamento GBR reduziu significativamente os valores HOMA-IR comparado ao veículo e os grupos de tratamento com Bupropiona (Figura 19).

Exemplo 12

Os efeitos da adição de GBR (um inibidor de reabsorção de dopamina seletivo) para bromocriptina (um agonista do receptor D2 de dopamina que pode reduzir a atividade neuronal da noraepinefrina central) em uma tentativa para evitar o impacto do agonista receptor D2 no efeito para reduzir a dopamina endógena e para, portanto, melhorar os distúrbios metabólicos foi examinado em camundongos alimentados com uma dieta de alto teor de gordura por 20 semanas e então tratados tanto com um veículo, bromocriptina (BC) (5 mg/kg), GBR 12909 (5 mg/kg ou bromocriptina (5 mg/kg) mais GBR 12909 (5 mg/kg). O grupo BC/GBR foi o único grupo que apresentou uma redução no nível de glicose no sangue (ou seja, hiperglicemia e diabetes) indicando um efeito sinérgico claro destes compostos. O grupo BC/GBR apresentou uma redução maior na resistência a insulina bem como. Uma vez que os efeitos de BC na resistência a insulina não foi significativamente diferente do controle, o efeito de

BC/GBR na resistência a insulina fio maior que o aditivo comparado aos tratamentos individuais combinados. Novamente, o aumento na atividade neuronal dopaminérgica central e a diminuição da atividade neuronal noraepinefrina central produz, simultaneamente, reduções sinérgicas nos distúrbios metabólicos. Apenas o grupo de tratamento BC/GBR reduziu o nível de glicose no sangue e o efeito foi também significativamente maior do que nos grupos BC ou GBR bem como (Figura 20). A redução maior na insulina no plasma foi observada no grupo de tratamento BC/GBR. BC sozinho não teve efeito no nível de insulina no plasma (figura 21). A redução significativamente maior em HOMA-IR foi observada no grupo de tratamento BC/GBR. BC sozinho não teve efeito significante em HOMA-IR (figura 22).

Exemplo 13

Os efeitos da adição de AJ 76 (um antagonista auto-receptor da dopamina seletivo) para bromocriptina (um agonista receptor D2 de dopamina que pode reduzir a atividade neuronal noraepinefrina central) em uma tentativa para evitar o impacto do efeito do agonista receptor D2 para reduzir a dopamina endógena e para, portanto, melhorar os distúrbios metabólicos foi examinado em camundongos alimentados com uma dieta com alto teor de gordura pro 20 semanas e, então, tratados tanto com um veículo, bromocriptina (BC) (10 mg/kg), AJ76 (10 mg/kg, (BC) (10 mg/kg) mais AJ76 (10 mg/kg), ou veículo. Em relação aos veículos controle apenas o grupo BC/AJ76 apresentou uma redução significativa no nível de glicose no plasma (ou seja, hiperglicemia e diabetes) demonstrando um efeito sinérgico claro dos dois componentes no controle da glicose no sangue (ou seja, diabetes). Apenas o tratamento com BC/AJ76 resultou em uma redução significativa da glicose no sangue em relação ao controle. A redução da glicose no sangue neste grupo foi maior do que tanto no grupo AJ76 quanto no grupo BC bem como (Figura 23).

Exemplo 14

Os efeitos do tempo no dia sobre o impacto do aumento da atividade neuronal dopaminérgica central e da redução da atividade neuronal noraepinefrina central com os agonistas receptores D2 não-dopamina foram investigados em camundongos tornados diabéticos por alimentação com uma dieta de alto teor de gordura. Os camundongos permaneceram 12 horas diárias em exposição a luz e foram alimentados com uma dieta de alto teor de gordura por 20 semanas, foram divididos em grupos diferentes e tratados com GBR (10 mg/kg) mais FA (10 mg/kg) no início da manhã (de manhã) ou no final da tarde, ou veículo por 14 dias enquanto é mantido nesta dieta e, então, analisado para os efeitos dos níveis de glicose no sangue. Em relação ao veículo controle, e os grupos tratados pela manhã, os grupos tratados a tarde apresentaram uma redução maior no nível de glicose no plasma (ou seja, uma redução na hiperglicemia e no diabetes). Atualmente, o tratamento pela manhã não produz qualquer mudança significativa no nível de glicose do sangue em relação ao controle. Estes resultados demonstram que os efeitos da atividade neuronal dopaminérgica central e da redução da atividade neuronal noraepinefrina central com agonistas receptores D2 não-dopamina nos distúrbios metabólicos é dependente do horário no dia. O tratamento a tarde também deduzir os níveis de glicose no plasma. Apenas o tratamento a tarde (PM) com GBR/FA reduziu a hiperglicemia nestes camundongos em relação ao controle (Figura 24).

No total, os 14 exemplos acima demonstraram que uma variedade de diferentes meios e compostos todos que participam do aspecto neurofisiológico do aumento do nível da atividade neuronal dopaminérgica central e do nível de redução da atividade neuronal noraepinefrina resultam em um notável e freqüente melhora sinérgica em uma ampla variedade de distúrbios metabólicos. Pode ser concluído que o aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central e a diminuição da

atividade neuronal noraepinefrina central por qualquer meio irá resultar nas referidas reduções nos distúrbios metabólicos e nos elementos chaves do mesmo. Os fármacos tais como inibidores de reabsorção

5 dopamina/noraepinefrina podem ser combinados com compostos que bloqueie a atividade neuronal da noraepinefrina aumentando o aspecto destes fármacos para melhorar ainda seus efeitos nos distúrbios metabólicos. Também, a combinação dos compostos que aumentam o nível

10 da atividade neuronal dopaminérgica central com aqueles que diminuem o nível da atividade neuronal da noraepinefrina central permite a redução nos níveis das doses destes fármacos para produzir o efeito interativo, aumentando no metabolismo. Conseguindo assim, resultados

15 na redução dos efeitos colaterais. Em todos os estudos acima, nenhum efeito colateral maior no sistema nervoso central foi observado, como pode ser o caso de dosagens elevadas destes compostos. Portanto, esta estratégia de tratamento, que pode ser empregada com uma miríade de

20 diferentes compostos para conseguir o objetivo de aumentar o nível da atividade neuronal dopaminérgica central e diminuir o nível da atividade neuronal noraepinefrina central resultando em um meio seguro e eficaz de tratamento para os distúrbios metabólicos.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar um paciente sofrendo de um distúrbio metabólico, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administrar a um paciente necessitando do referido tratamento de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um terapêutico para aumentar a proporção da atividade neuronal da dopamina/noraepinefrina.
2. Método para tratar um paciente sofrendo de um distúrbio metabólico, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administrar a um paciente necessitando do referido tratamento de um terapêutico para aumentar a proporção da atividade neuronal da dopamina/ noraepinefrina que aumenta a proporção da atividade neuronal dopaminérgica para a atividade neuronal noradrenérgica dentro do sistema nervoso central ou dentro do hipotálamo do sistema nervoso central do referido paciente.
3. Método para tratar um paciente sofrendo de um distúrbio metabólico, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de: administrar a um paciente sofrendo de uma síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, uma composição farmacêutica compreendendo (1) pelo menos um composto que estimula um aumento no nível de atividade neuronal dopaminérgica central no referido indivíduo, e (2) pelo menos um composto que estimula uma diminuição no nível de atividade neuronal noradrenérgico central no referido indivíduo.
4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de o distúrbio metabólico ser selecionado do grupo consistindo de síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, pré-diabete, elementos chaves de qualquer distúrbio metabólico, resistência a insulina, hiperinsulinemia, doença cardiovascular, noraepinefrina elevada no plasma, fatores inflamatórios elevados relacionados a

cardiovascular ou potenciadores de disfunção endotelial vascular, hiperfagia, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertensão, e pressão elevada do sangue.

5 5. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado
pelo fato de os referidos elementos chaves de um
distúrbio metabólico serem selecionados do grupo
consistindo em defeito no jejum da glicose, tolerância
prejudicada de glicose, uma cintura com circunferência
aumentada, um conteúdo aumentado de gordura visceral, um
10 teor aumentado de glicose no plasma, um teor aumentado de
triglicérides no plasma, um teor aumentado de ácidos
graxos livres no plasma, um teor diminuído do nível de
lipoproteína de alta densidade no plasma, uma pressão
sangüínea sistólica ou diastólica aumentada, um teor de
15 triglicérides pós-prandial aumentado no plasma ou dos
níveis de ácido graxo livres, uma tensão oxidativa
celular ou indicadores aumentados no plasma dos mesmos,
estado hipercoagulativo circulante aumentado no mesmo,
arteriosclerose, doença arterial coronária, doença
20 vascular periférica, falha cardíaca congestiva,
esteatose, doença renal incluindo insuficiência renal, e
doença cerebrovascular.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações
1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de dito tratamento
25 compreender: a) tratamento de disfunção endotelial ou
estado pró-oxidativo associado com doença cardiovascular;
ou b) tratamento de hipertensão, estado pró-inflamatório
vascular, estado pró-coagulativo e estado pró-oxidante
simultaneamente; ou c) tratamento de pelo menos dois de
30 hipertensão, estado pró-inflamatório vascular, estado
pró-coagulativo, ou estado pró-oxidante simultaneamente;
ou d) tratamento de pelo menos um de hipertensão, estado
pró-inflamatório vascular, estado pró-coagulativo, ou um
estado pró-oxidante.

35 7. Método para tratar pelo menos um transtorno não-
metabólico em um paciente, caracterizado pelo fato de
compreender a etapa de administrar a um paciente sofrendo

- do referido transtorno não-metabólico de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um terapêutico para aumentar a proporção da atividade neuronal de dopamina/noraepinefrina, dito terapêutico para aumentar a
- 5 proporção da atividade neuronal de dopamina/noraepinefrina sendo eficaz para tratar pelo menos um transtorno não-metabólico no referido paciente.
8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de o transtorno não-metabólico ser selecionado
- 10 do grupo consistindo de um estado pró-inflamatório vascular, estado pró-coagulativo, estado pró-oxidante, ou disfunção endotelial.
9. Método para tratar pelo menos um transtorno metabólico e pelo menos um transtorno não-metabólico em um paciente,
- 15 caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administra a um paciente sofrendo do referido transtorno metabólico e do dito transtorno não-metabólico uma quantidade terapeuticamente eficaz de um terapêutico para
- 20 aumentar a proporção da atividade neuronal de dopamina/noraepinefrina, dito terapêutico para aumentar a proporção da atividade neuronal de dopamina/noraepinefrina sendo efetivo para tratar pelo menos um transtorno metabólico e pelo menos um transtorno não-metabólico.
- 25 10. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de dito transtorno não-metabólico ser selecionado do grupo consistindo de um estado pró-inflamatório vascular, estado pró-coagulativo, estado pró-oxidante, ou disfunção endotelial.
- 30 11. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de o referido transtorno metabólico ser selecionado do grupo consistindo de resistência à insulina, hipertrigliceridemia, e hipertensão.
- 35 12. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de o referido paciente também sofrer de síndrome metabólica ou diabetes do tipo 2, e o

referido método também tratar a síndrome metabólica e o diabetes do tipo 2.

13. Método para tratar pelo menos uma doença vascular em um paciente, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administrar a um paciente sofrendo de pelo menos uma doença vascular uma quantidade terapeuticamente eficaz de um terapêutico para aumentar a proporção da atividade neuronal de dopamina/noraepinefrina, dito terapêutico para aumentar a proporção da atividade neuronal de dopamina/noraepinefrina sendo eficaz para tratar pelo menos uma doença vascular no referido paciente.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de a referida doença vascular ser selecionado do grupo consistindo de doença cardiovascular, doença microvascular, doença macrovascular, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, arteriosclerose, infarto miocárdial, derrame, angina, e falha cardíaca congestiva.

15. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de o referido paciente também sofrer de um ou mais de síndrome metabólica, disfunção endotelial, ou diabetes do tipo 2, e o referido método também tratar a síndrome metabólica e o diabetes do tipo 2.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 7, 9 ou 13, caracterizado pelo fato de dito aumento do nível de atividade neuronal dopaminérgica central ocorrer dentro dos neurônios que inervam o hipotálamo e no próprio hipotálamo.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 7, 9 ou 13, caracterizado pelo fato de dito pelo menos um composto que estimulam um aumento no nível de atividade neuronal dopaminérgico central ser selecionado do grupo consistindo de compostos inibidores de reabsorção de dopamina, compostos inibidores do transporte pré-sináptico de dopamina, antagonistas auto-

receptores pré-sinápticos de dopamina; compostos melhoradores da liberação de dopamina pré-sináptica, compostos agonistas receptores de dopamina pós-sináptica, compostos estimulantes da síntese de dopamina, compostos
5 inibidores do catabolismo de dopamina, e combinação dos mesmos.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 7, 9 ou 13, caracterizado pelo fato de o referido pelo menos um composto que estimula um aumento
10 do nível de atividade neuronal dopaminérgico central ser selecionado do grupo consistindo de GBR-12935, BDNF, quinpirol, SKF38393, deprenil, apomorfina, pramipexol, GBR-12909, metilfenidato, fenilaminotetralinas, quinelorano, talexipol, e combinações dos mesmos.

15 19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 7, 9 ou 13, caracterizado pelo fato de dita diminuição no nível de atividade neuronal noradrenérgica ocorrer dentro da região tronco cerebral que enerva o hipotálamo e no próprio hipotálamo.

20 20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 7, 9 ou 13, caracterizado pelo fato de dito pelo menos um composto que estimula uma diminuição do nível da atividade neuronal noradrenérgica central ser selecionado do grupo consistindo de compostos bloqueadores do
25 receptor de noradrenérgico pós-sináptico (antagonista), inibidores de liberação de noradrenalina, inibidores de síntese de noradrenalina, ativadores da reabsorção de noradrenalina pré-sináptica, e ativadores do catabolismo pré-sináptico de noradrenalina e na sinapse, e
30 combinações dos mesmos.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 7, 9 ou 13, caracterizado pelo fato de pelo menos um composto que estimula a diminuição do nível da atividade neuronal noradrenérgico central ser selecionado
35 do grupo consistindo de prazosin, propanolol, clonidina, ácido fusárico, dopamina, fenoxibenzamina, fentolamina, guanfacina, pantetina, e combinações dos mesmos.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 7, 9 ou 13, caracterizado pelo fato de a proporção de pelo menos um dos compostos que estimulam um aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central para pelo menos um composto que estimula a diminuição do nível da atividade neuronal noradrenérgica central na referida composição farmacêutica variar de cerca de 500:1 a 1:500 em uma base peso-peso (p:p).
23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 7, 9 ou 13, caracterizado pelo fato de a proporção de pelo menos um composto que estimula um aumento no nível de atividade dopaminérgica central para pelo menos um composto que estimula uma diminuição no nível da atividade noradrenérgica central na referida composição farmacêutica variar de cerca de 100:1 a 1:100 em uma base peso-peso (p:p).
24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 7, 9 ou 13, caracterizado pelo fato de compreender ainda a etapa de: administrar a um paciente sofrendo de síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto que estimula, simultaneamente (1) um aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central (sistema nervoso central), e (2) uma diminuição no nível da atividade neuronal noradrenérgica central.
25. Método, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato da referida composição farmacêutica tratar: (a) disfunção endotelial ou estado pró-oxidante associado com doença cardiovascular; ou (b) hipertensão, estado pró-inflamatório vascular, estado pró-coagulativo, e estado pró-oxidante simultaneamente; ou (c) pelo menos dois de hipertensão, estado pró-inflamatório vascular, estado pró-coagulativo, ou estado pró-oxidante simultaneamente; ou (d) pelo menos um de hipertensão, estado pró-inflamatório vascular, estado pró-coagulativo, ou estado pró-oxidante.

26. Método, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de dito aumento no nível de atividade neuronal dopaminérgica central ocorrer dentro dos neurônios que enervam o hipotálamo e no próprio hipotálamo.

27. Método, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de dita diminuição no nível de atividade neuronal noradrenérgico central ocorrer dentro da região do tronco cerebral que enerva o hipotálamo e no próprio hipotálamo.

28. Método, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de o referido composto ser selecionado do grupo consistindo de modificadores catecolamina, agonista do receptor 1 de histamina, e combinações dos mesmos.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 7, 9 ou 13, caracterizado pelo fato de a quantidade terapêuticamente eficaz de um terapêutico para aumentar a proporção da atividade neuronal de dopamina/noraepinefrina ser administrada a um indivíduo humano para causar um pico na atividade neuronal dopaminérgica central entre um intervalo de tempo de 0400 e 1200 horas do dia.

30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 7, 9 ou 13, caracterizado pelo fato de a quantidade terapêuticamente eficaz de um terapêutico para aumentar a proporção da atividade neuronal de dopamina/noraepinefrina ser administrada a um indivíduo humano para causar um pico na atividade neuronal de dopaminérgica central entre o intervalo de tempo de 0400 e 1200 horas do dia.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 7, 9 ou 13, caracterizado pelo fato de o referido pelo menos um composto que estimula um aumento na atividade neuronal dopaminérgica central ser uma mistura de inibidor de reabsorção neuronal de dopamina/noradrenalina ou uma mistura de melhorador de

liberação de dopamina/noradrenalina em conjunto com um ou mais compostos que reduzem a atividade neuronal noradrenérgica.

32. Método, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de a referida mistura de inibidor de reabsorção neuronal de dopamina/noradrenalina ou a mistura de compostos melhoradores de liberação de dopamina/noradrenalina ser obtida a partir de bupropion, mazindol, anfetamina, metilfenidato, nomifensina e tensofensina.

33. Método, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de um ou mais compostos que reduzem a atividade neuronal noradrenérgica ser um agonista do receptor D2 de dopamina.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de o referido agonista do receptor de dopamina ser um composto relacionado ao Ergot.

35. Método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de o referido composto relacionado ao Ergot ser bromocriptina, lisurida, ou terguride.

36. Método, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de o referido um ou mais compostos que reduzem a atividade neuronal noradrenérgica serem selecionados do grupo consistindo de compostos bloqueadores do receptor de noradrenérgico pós-sináptico (antagonista), inibidores de liberação de noradrenalina, inibidores de síntese de noradrenalina, ativadores da reabsorção de noradrenalina pré-sináptica, e ativadores do catabolismo pré-sináptico de noradrenalina e da sinapse, e combinações dos mesmos.

37. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 7, 9 ou 13, caracterizado pelo fato de um composto agonista do receptor de dopamina relacionado ao Ergot ser combinado tanto com um ou mais compostos que aumentam a atividade neuronal dopaminérgica e/ou quanto

com um ou mais compostos que diminuem a atividade neuronal noradrenérgica.

38. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de o referido composto inibidor do catabolismo da dopamina ser um inibidor da dopamina monooxigenase.

39. Composição farmacêutica eficaz para tratamento de síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, dita composição caracterizada pelo fato de compreender:

(1) pelo menos um ativador da atividade neuronal dopaminérgica central;

(2) pelo menos um inibidor da atividade neuronal noradrenérgica; e

(3) um veículo farmacêuticamente aceitável.

40. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de pelo menos um ativador da atividade neuronal dopaminérgica central ser selecionado do grupo consistindo de GBR-12935, BDNF, quinipírol, SKF38393, deprenil, apomorfina, pramipexol, GBR-12909, metilfenidato, fenilaminotetralinas e combinações dos mesmos.

41. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de pelo menos um inibidor da atividade neuronal noradrenérgica ser selecionado do grupo consistindo de prazosin, propranolol, clonidina, ácido fusárico, dopamina, fenoxibenzamina, fentolamina, guanfacina e combinações dos mesmos.

42. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de a proporção de pelo menos um dos referidos ativadores da atividade neuronal dopaminérgica central para pelo menos um dos referidos inibidores da atividade neuronal noradrenérgica variar em cerca de 500:1 a 1:500 em uma base peso-peso (p:p).

43. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de a proporção

de pelo menos um dos referidos inibidores de atividade neuronal dopaminérgica central para pelo menos um dos referidos inibidores da atividade neuronal noradrenérgica central variar de cerca de 100:1 para 1:100 em uma base peso-peso (p:p).

5 44. Composição farmacêutica eficaz para tratamento de síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, dita composição caracterizada pelo fato de compreender: pelo menos um composto que estimula,
10 simultaneamente, (1) um aumento no nível da atividade neuronal dopaminérgica central, e (2) uma diminuição no nível da atividade neuronal noradrenérgica central, dito composto sendo selecionado do grupo consistindo de modificadores de catecolamina e um veículo
15 farmacêuticamente aceitável.

1/12

Efeito de quinolorana mais ácido fusárico
no peso do corpo em ratos SHR
com uma dieta de alto teor de gordura

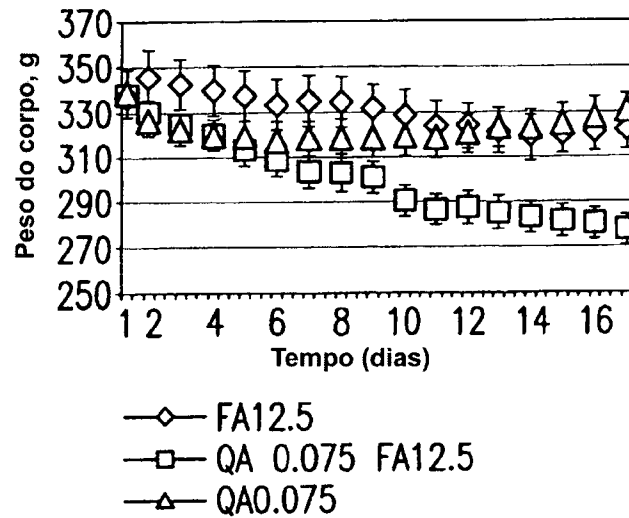


FIG.1

Efeito de quinolorana mais ácido fusárico no peso do corpo (pc)
mudança a partir da linha de base durante 17 dias de tratamento
em ratos SHR com uma dieta de alto teor de gordura

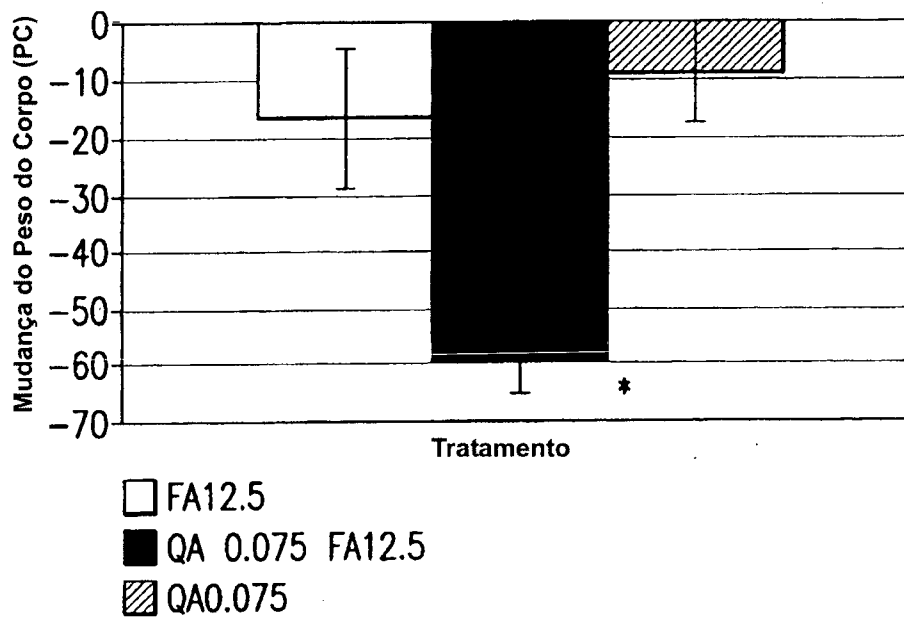


FIG.2

2/12

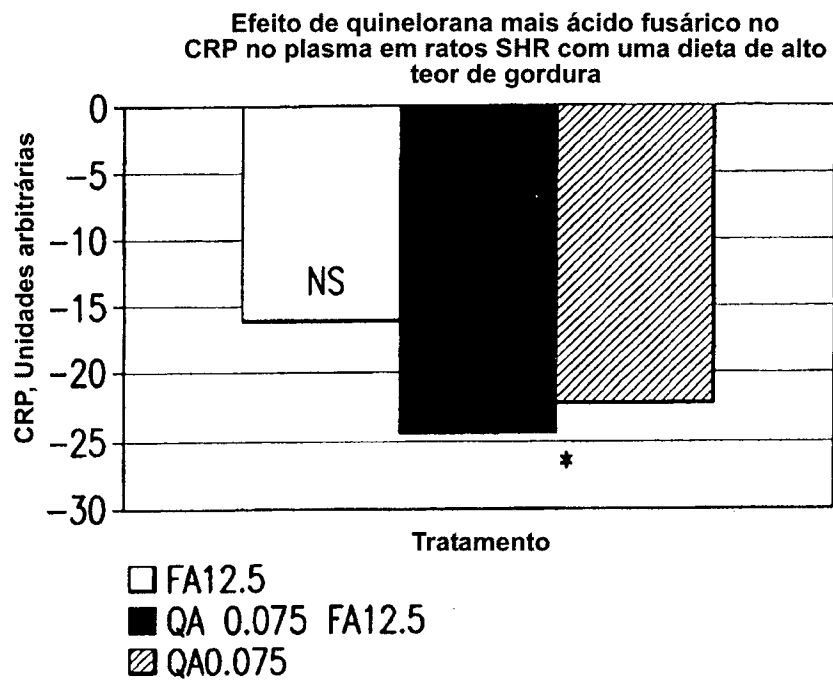


FIG.3

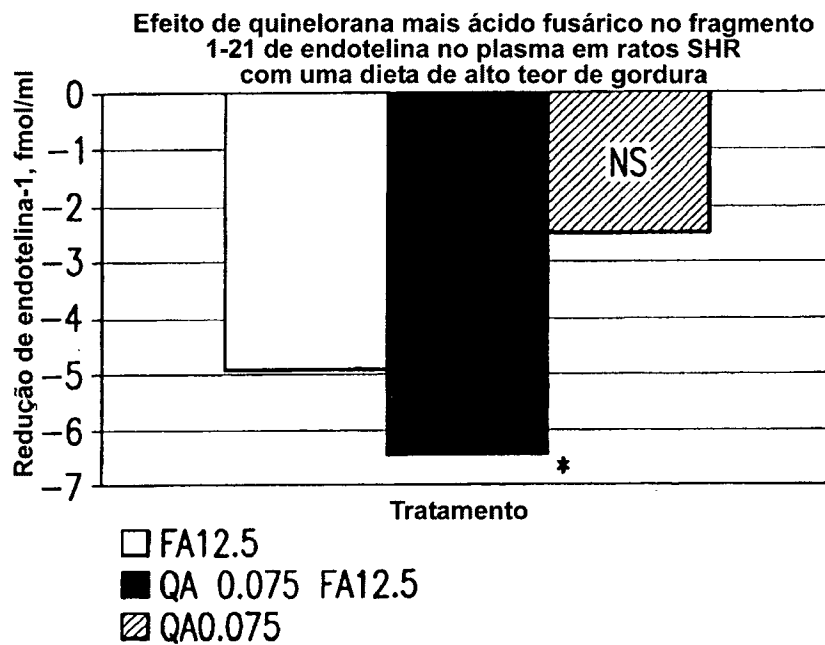


FIG.4

3/12

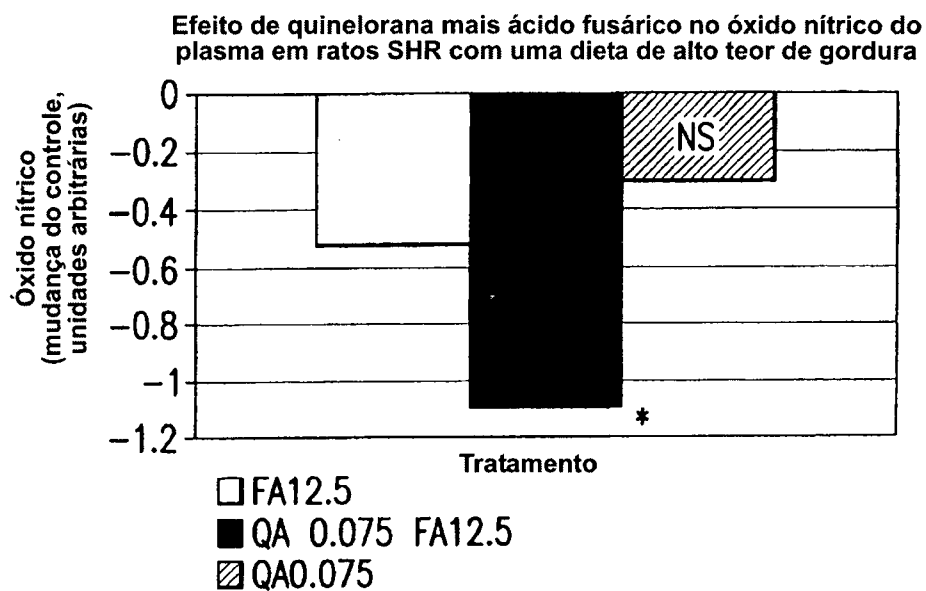


FIG.5

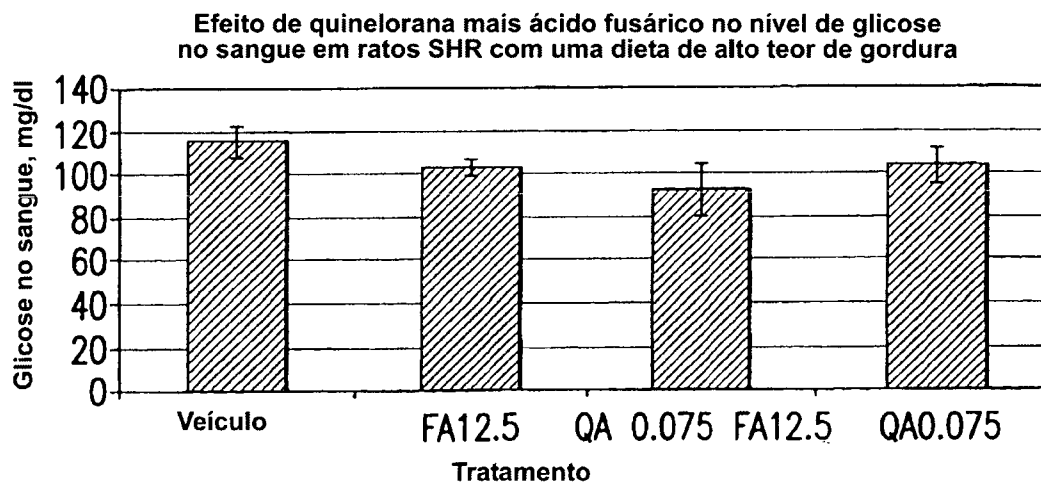


FIG.6

4/12

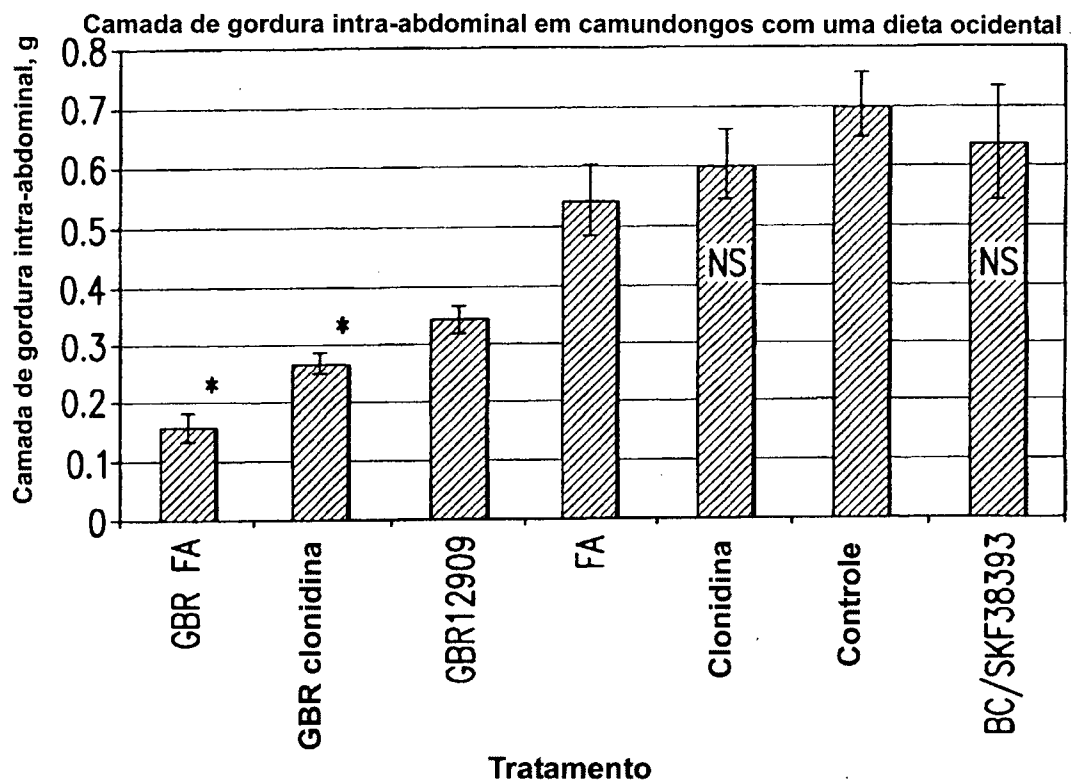


FIG.7

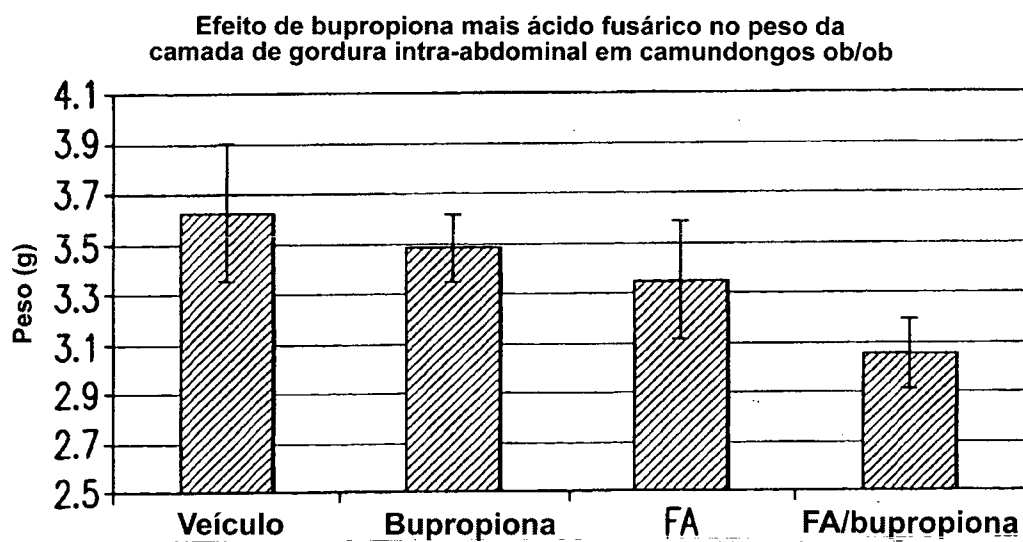


FIG.8

5/12

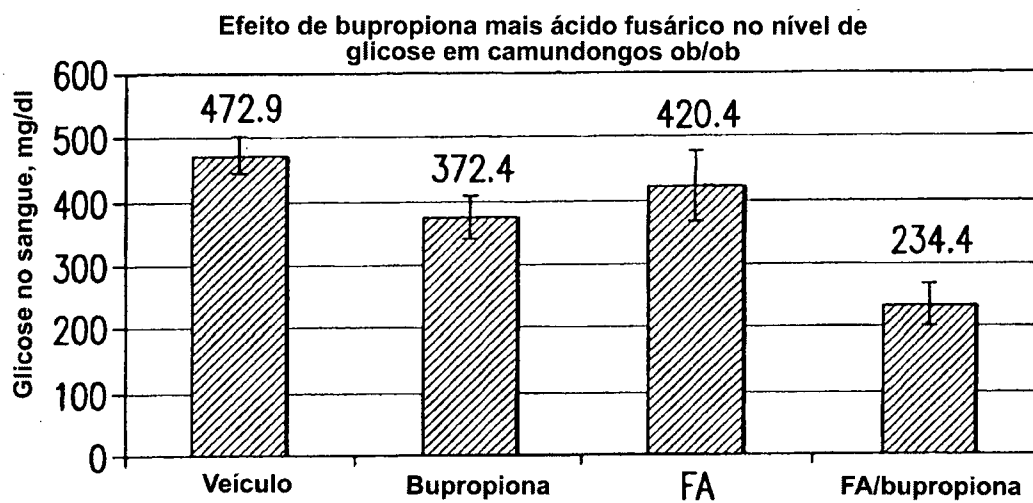


FIG.9

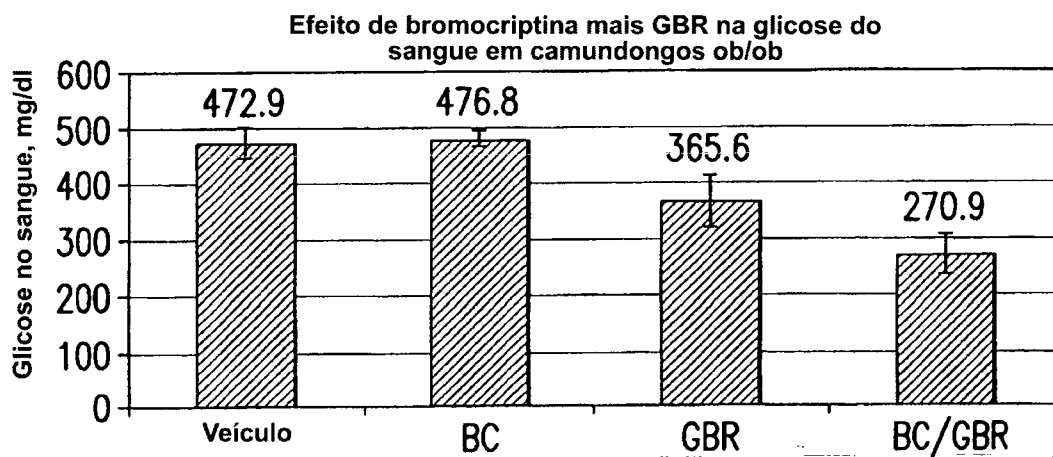


FIG.10

6/12

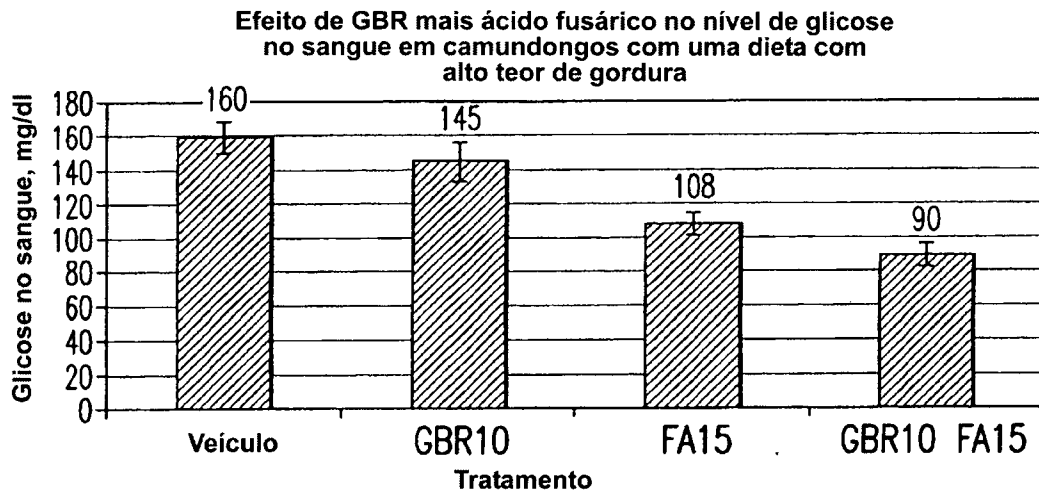


FIG.11

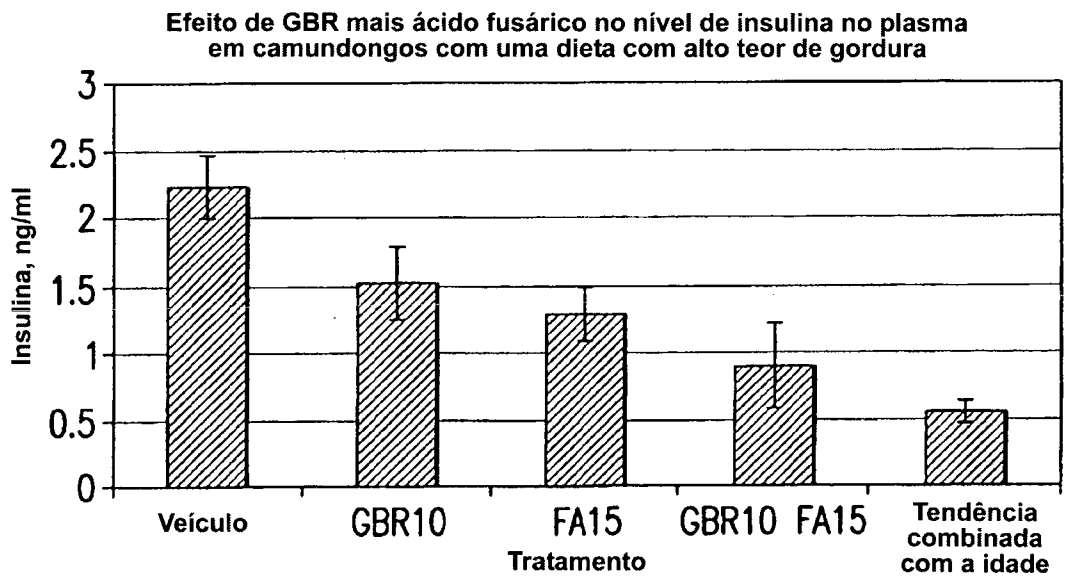


FIG.12

7/12

Efeito de GBR mais ácido fusárico na camada de gordura intra-abdominal em camundongos com uma dieta com alto teor de gordura

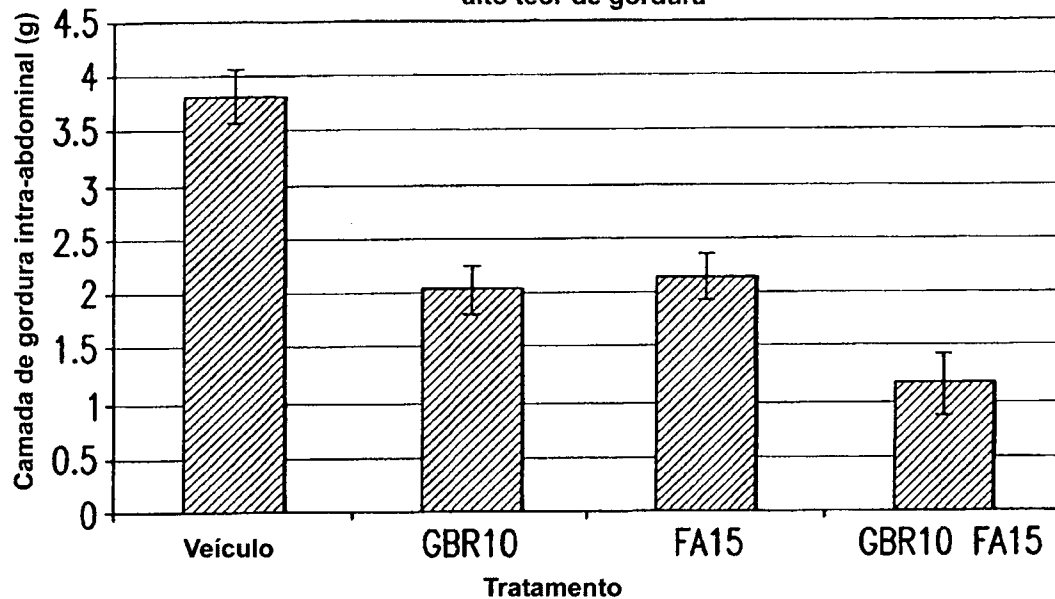


FIG.13

Efeito de GBR mais ácido fusárico no nível de óxido nítrico no plasma de camundongos com uma dieta com alto teor de gordura

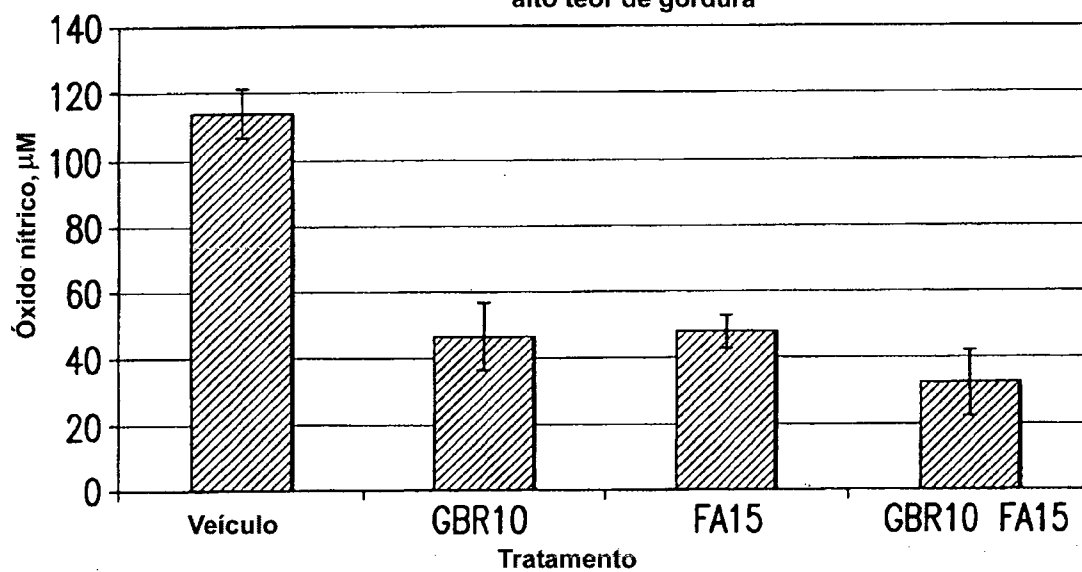


FIG.14

8/12

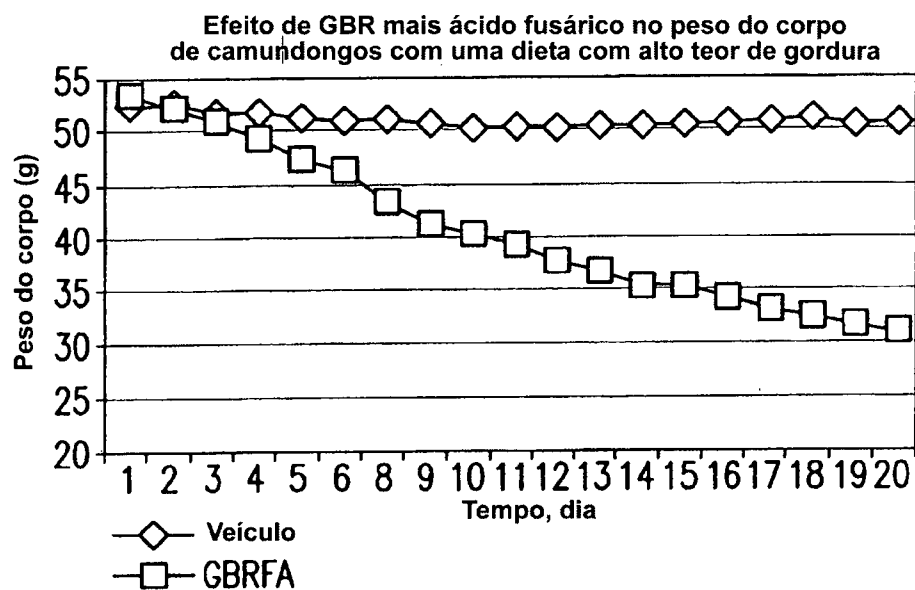


FIG.15

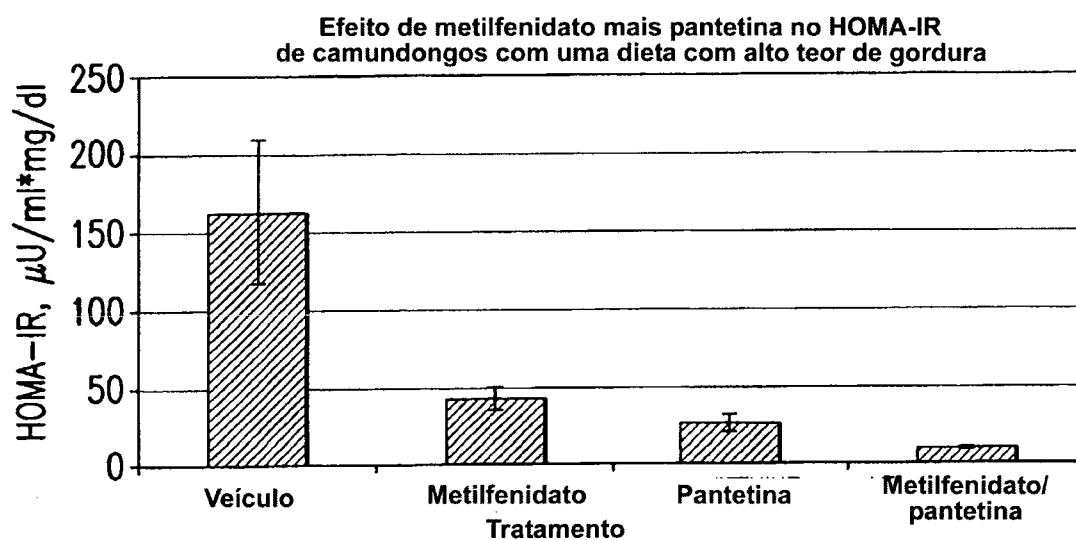
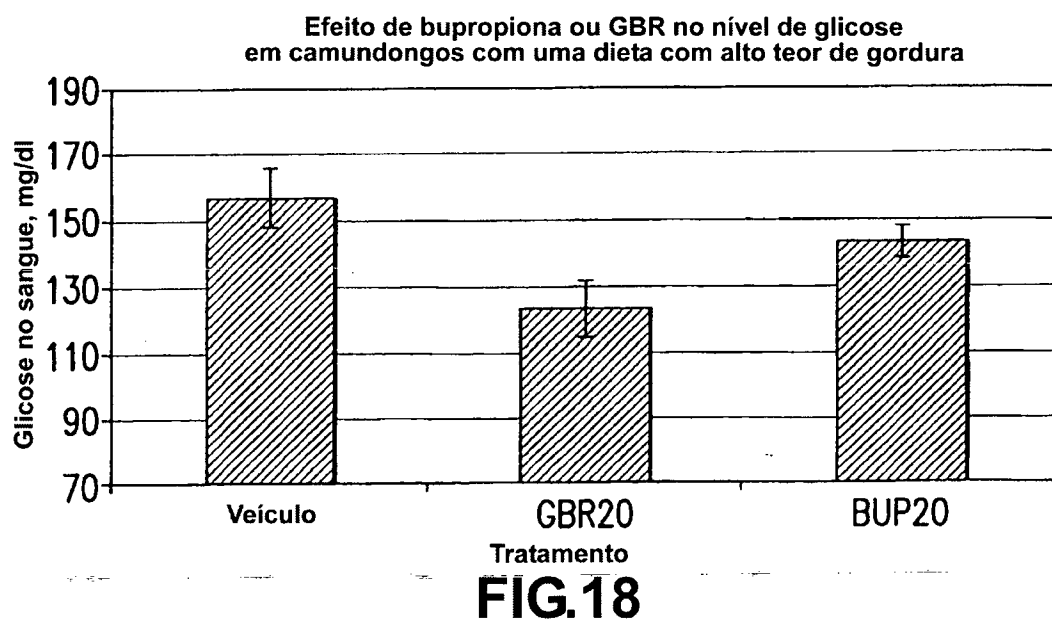
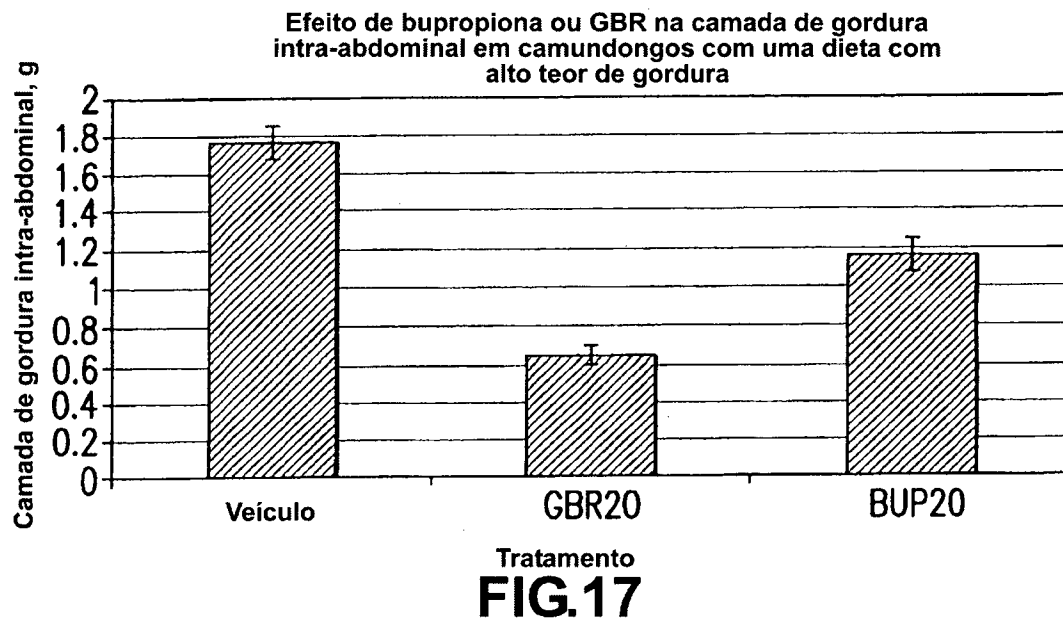


FIG.16

9/12



10/12

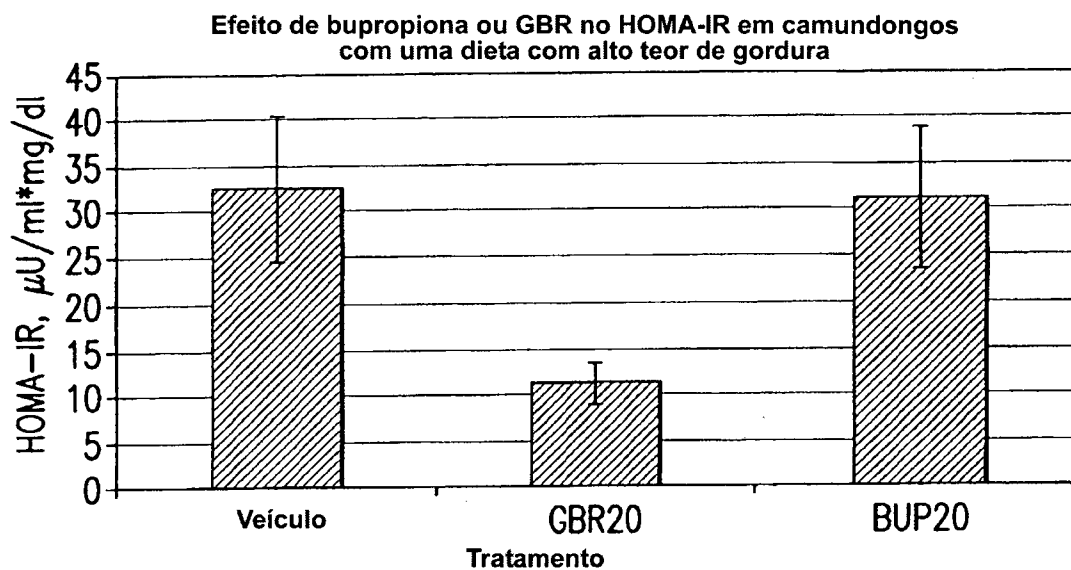


FIG.19

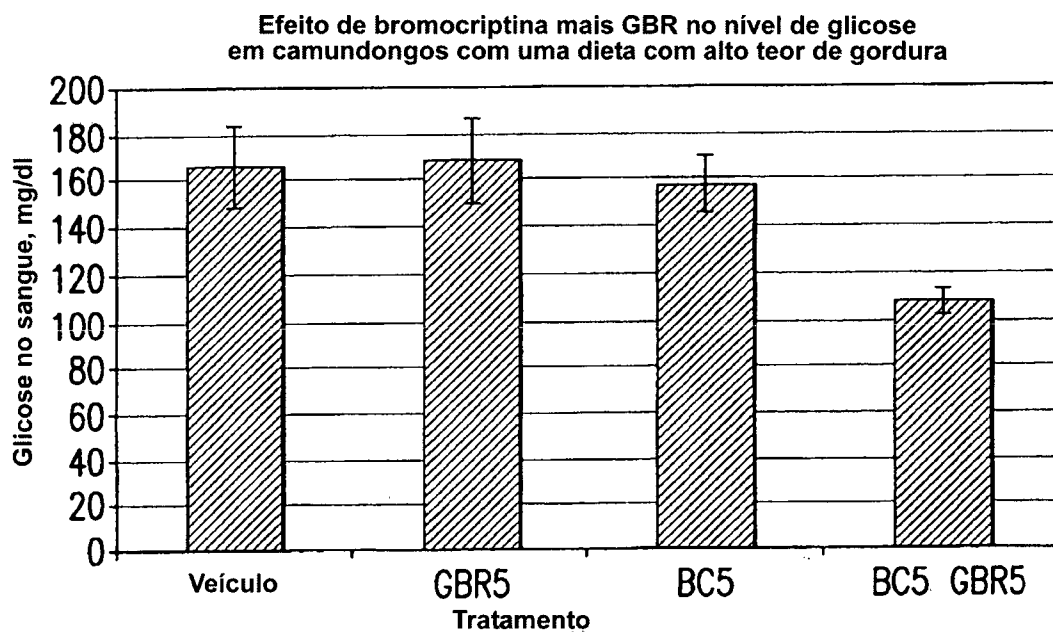


FIG.20

11/12

Efeito de bromocriptina mais GBR no nível de insulina em camundongos com uma dieta com alto teor de gordura

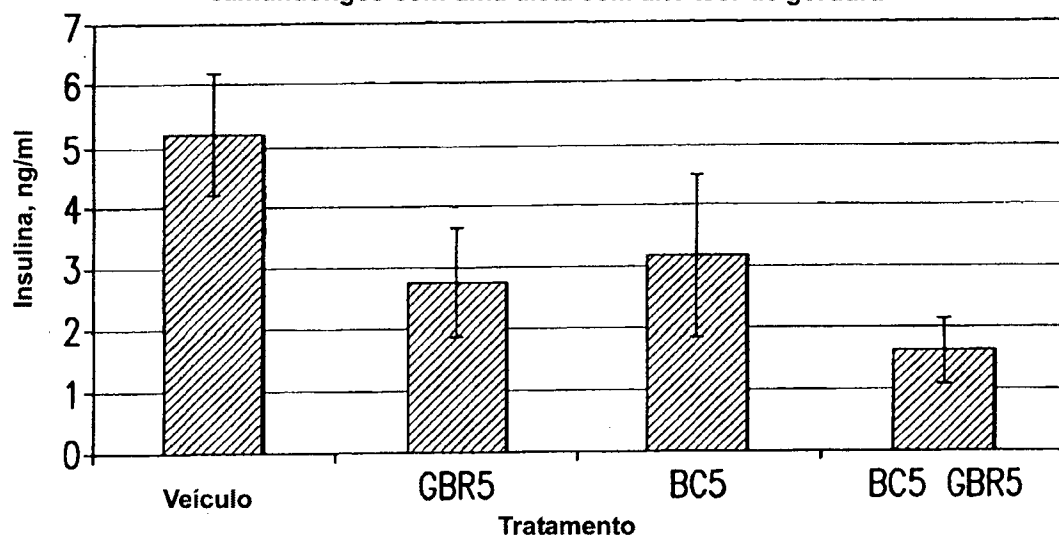


FIG.21

Efeito de bromocriptina mais GBR no HOMA-IR em camundongos com uma dieta com alto teor de gordura

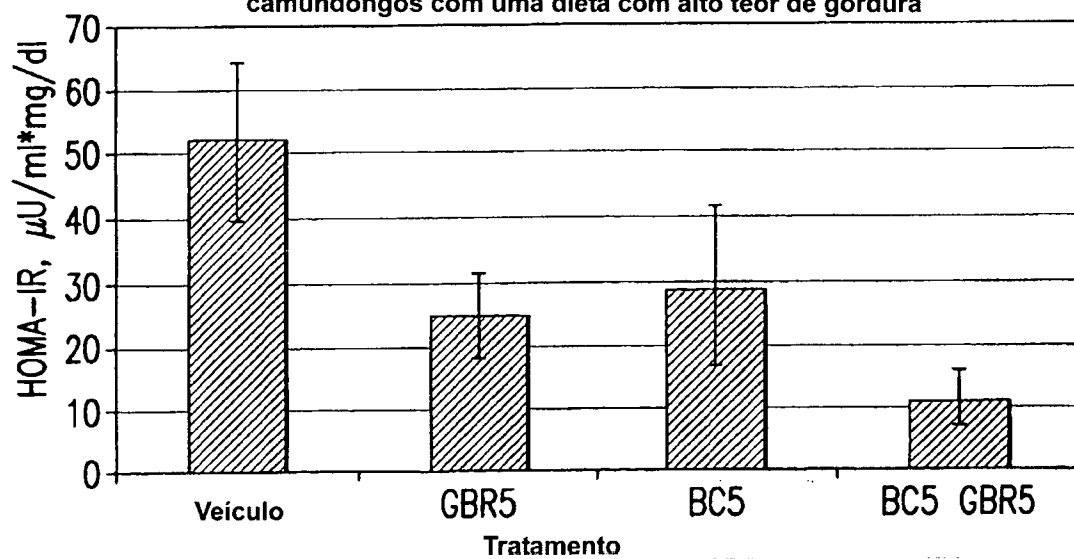


FIG.22

12/12

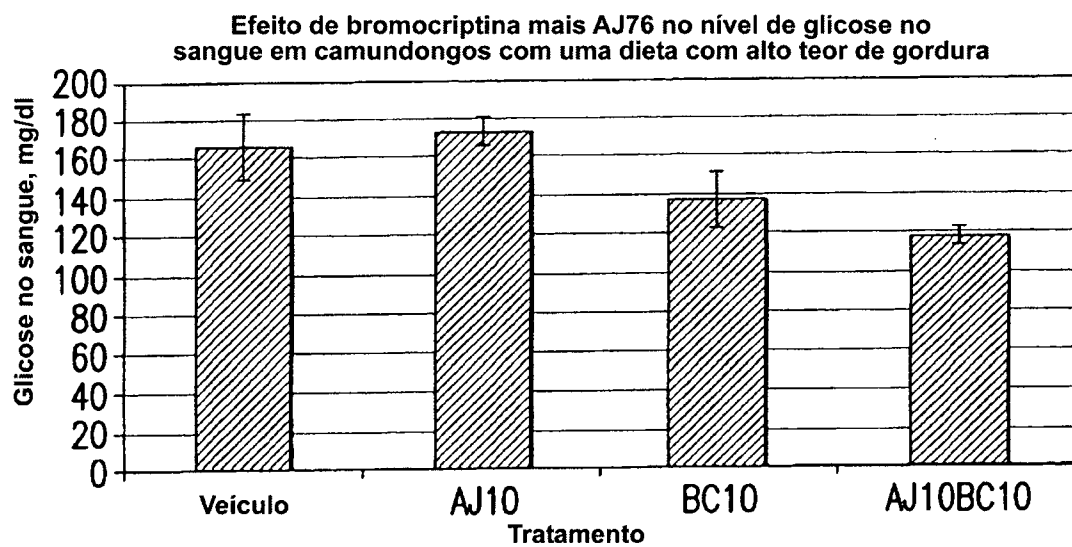


FIG.23

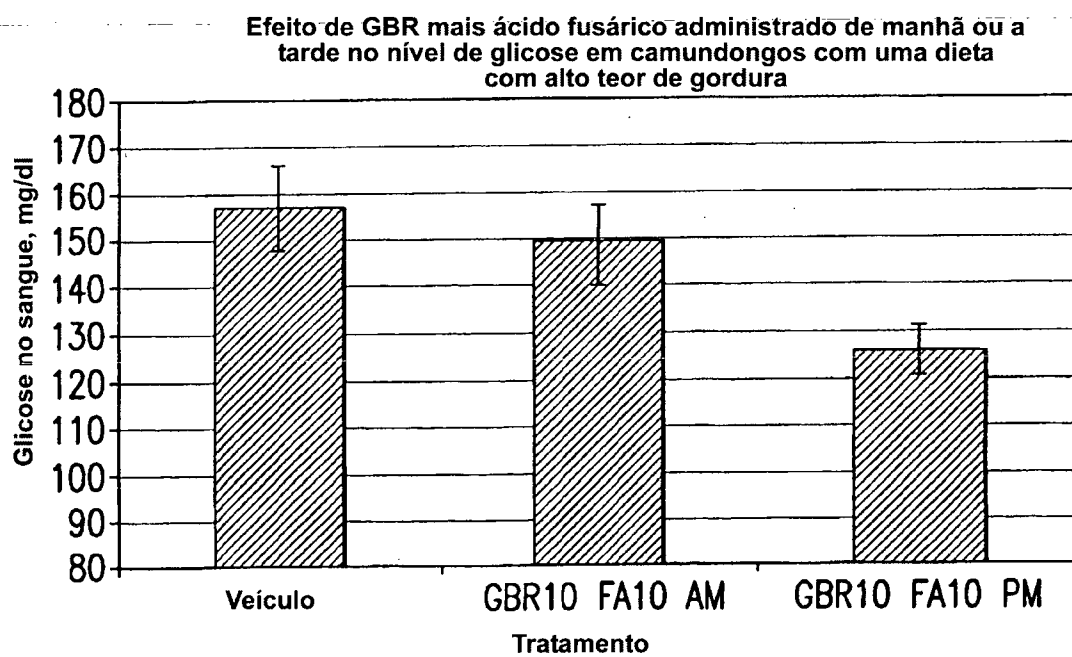


FIG.24

RESUMO

"MÉTODO PARA TRATAR UM PACIENTE SOFRENDO DE UM DISTÚRBIO METABÓLICO, MÉTODO PARA TRATAR PELO MENOS UM TRANSTORNO NÃO-METABÓLICO EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA TRATAR PELO
5 MENOS UM TRANSTORNO METABÓLICO E PELO MENOS UM TRANSTORNO NÃO-METABÓLICO EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA TRATAR PELO MENOS UMA DOENÇA VASCULAR EM UM PACIENTE E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA EFICAZ PARA TRATAMENTO DE SÍNDROME METABÓLICA, DIABETES DO TIPO 2, OBESIDADE, OU PRÉ-
10 DIABETES".

A presente invenção é dirigida a um método para tratar um paciente sofrendo de síndrome metabólica, diabetes do tipo 2, obesidade, ou pré-diabetes, compreendendo a etapa de aumentar a proporção da atividade neuronal
15 dopaminérgica para a atividade neuronal noradrenérgica dentro do sistema nervoso central e, particularmente, do hipotálamo do sistema nervoso central do paciente.