



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

(21) PI 0717867-0 A2



(22) Data de Depósito: 23/07/2007
(43) Data da Publicação: 29/10/2013
(RPI 2234)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/4545
A61P 3/04

(54) Título: REDUÇÃO DE SOBREPESO OU
OBESIDADE

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 19/03/2007 US 11/687,945,
02/11/2006 US 60/856,117, 02/11/2006 US 60/856,117, 19/03/2007
US 11/687,945

(73) Titular(es): N-Gene Research Laboratories INC.

(72) Inventor(es): Attila Kolonics, Balázs Sűmegi, Gábor Balogh,
János Egri, József Mandl, Kálmán Takacs, Kálmán Tory, László Vigh,
Péter Literati Nagy, Sándor Bernath, Zoltán Szilvassy

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT HU2007000066 de
23/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/053256de
08/05/2008

REDUÇÃO DE SOBREPESO OU OBESIDADE

Campo da invenção

A invenção refere-se à composição farmacêutica apropriada para a prevenção de ganho anormal de peso corporal ou redução de sobrepeso ou obesidade.

Fundamentos da invenção

O sobrepeso e a obesidade representam o problema nutricional mais prevalente nos países desenvolvidos. De acordo com as estimativas da Organização de Saúde Mundial, mais de 300 milhões de adultos no mundo são obesos. Em geral, a ingestão de energia excedendo os gastos de energia por um longo tempo resulta em ganho anormal de peso corporal levando, no início, ao sobrepeso, depois, à obesidade. No caso de adultos, o sobrepeso é caracterizado por um índice de massa corporal de 25-30 kg/m², enquanto um índice de massa corporal acima de 30 kg/m² indica obesidade.

A ingestão de alimento e o gasto de energia são normalmente combinados com o tempo. O sistema biológico que controla a homeostase de energia evoluiu, principalmente, para proteger contra a perda de peso durante tempos de disponibilidade de nutriente limitada ao invés do ganho de peso durante períodos de excesso de alimento. A defesa biológica inerente contra o ganho de peso, tal como aquele transportado por um nível de plasma elevado permaneceu relativamente não desenvolvido. [Leibel R.L.: The role of leptin in the control of body weight, Nutr. Rev., 60, S15-S19, discussão: S68-S87; Flier J.S., Clinical Review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. J. Clin. Endocrinol. Metab., 83, 1407-1413, (1998);

Berthoud H. R.: Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance, *Physiol. Behav.*, 81, 781-793 (2004)]. Consequentemente, uma vez que as variantes de gene adaptáveis são implicadas no ganho de peso quando
5 forem expressas em indivíduos que vivem em um ambiente obesigênico, por exemplo um que é caracterizado pela disponibilidade pronta de alimentos altamente saborosos, ricos em energia e pela mínima demanda por atividade física. Na mesma maneira, a sinalização de retroalimentação
10 adiposa insuficiente ou defeituosa por hormônios, tais como leptina pode contribuir às formas comuns de obesidade. Assim, o ganho de peso sob determinada carga de nutriente que é compensada em indivíduos normais pode ser referido como ganho de peso corporal patológico ou anormal.

15 O sobrepeso e a obesidade são associados com a hipertensão e mudanças metabólicas anormais, tais como resistência à insulina e dislipidemia que são fatores de risco para diabetes. A obesidade (particularmente obesidade abdominal), resistência à insulina e dislipidemia são as
20 características principais de, pré-diabetes (síndrome metabólica) que conduz ao diabetes mellitus tipo 2. O diabetes é acompanhado pela mortalidade aumentada devido a um risco maior de doença cardiovascular. Assim, pode-se indicar que a obesidade predispõe às doenças de risco
25 elevado, tais como diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, osteoartrite, formação de pedras biliares e várias doenças malignas.

O alvo da invenção é fornecer uma composição farmacêutica apropriada para a prevenção de ganho de peso
30 corporal anormal ou redução de sobrepeso ou obesidade.

A amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-propil)-nicotínica) (abreviado como BGP-15) foi patenteado em 1976 como um novo composto útil no tratamento de angiopatia diabética, uma complicação de diabetes resultando nos danos de vasos sanguíneos. A patente básica é, entre outras, US-P n°. 4.187.220.

A US-P n°. 6.306.878 refere-se a um método para a proteção do genoma mitocondrial e/ou mitocôndria dos danos conduzindo às miopatias e doenças neurodegenerativas que compreendem a administração de uma dose não tóxica eficaz a um paciente suscetível a tal dano de um derivado de ácido amidoxímico incluindo BGP-15. Uma miopatia preferida é cardiomiopatia. As doenças de neurodegenerativas incluem a doença de Parkinson, doença de Huntington e esclerose lateral amiotrófica.

A US-P n°. 6.458.371 refere-se a uma composição compreendendo 0,1-30% de um derivado de ácido hidroxímico incluindo BGP-15 como o ingrediente ativo e um veículo que está na forma de um creme, loção, espuma ou pulverizador. A composição é apropriada para reduzir a incidência de fotodano pela radiação com UV-B.

A US-P n°. 6.884.424 refere-se a um método para prevenir queratose actínica aplicando um derivado de ácido hidroxímico incluindo BGP-15 à superfície da pele afetada.

A US-P n°. 6.451.851 refere-se a um método de tratamento de um paciente sofrendo de uma infecção viral compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade farmacologicamente eficaz de um agente antiviralmente ativo conhecido junto com um derivado de ácido hidroxímico incluindo BGP-15.

A US-P n°. 6.440.998 refere-se a uma composição farmacêutica tendo a atividade antitumor com efeito colateral reduzido compreendendo cisplatina ou carboplatina e um derivado de ácido hidroxímico incluindo BGP-15. A US-P
5 n°. 6.656.955 refere-se a uma composição farmacêutica tendo atividade antitumor com efeito colateral reduzido compreendendo paclitaxel ou docetaxel e um derivado de ácido hidroxímico incluindo BGP-15. A US-P n°. 6.720.337
10 refere-se a uma composição farmacêutica tendo a atividade antitumor com efeito colateral reduzido compreendendo oxaliplatina e um derivado de ácido hidroxímico incluindo BGP-15. A US-P n°. 6.838.469 refere-se a uma composição farmacêutica tendo a atividade antitumor com o efeito lateral reduzido compreendendo derivados de pirimidina e
15 BGP-15.

O Pedido de Patente PCT publicado sob n°. WO 00/07580 divulgou dados experimentais para o efeito antidiabético de BGP 15 no tratamento de diabetes mellitus tipo 1. Deve ser notado que o diabetes mellitus tipo 1 é uma doença
20 autoimune ocorrendo em jovens, enquanto o diabetes mellitus tipo 2 é uma doença metabólica ocorrendo em uma idade maior.

O Pedido de Patente PCT publicado sob n°. WO 03/007951 refere-se a uma combinação farmacêutica de derivados de
25 ácido hidroxímico incluindo BGP-15 e um agente ativo antidiabético ou antihiperlipidêmico para a prevenção ou tratamento de um estado prediabético, ex-síndrome metabólica ou diabetes mellitus, bem como distúrbios que são associados com os estados listados acima, especialmente
30 distúrbios metabólicos engogênicos, resistência à insulina,

dislipidemia, alopecia, eflúvio difuso e/ou distúrbios endócrinos femininos baseados na preponderância androgênica. Na descrição, os dados de laboratório indicam que BGP-15 melhora, sinergicamente, o efeito do agente antidiabético conhecido metformina e troglitazona, respectivamente. Os dados de laboratório mostram também que BGP-15 melhora a sensibilidade à insulina (assim, reduz a resistência à insulina) em animais normais e hipercolesterolêmicos relativa ao controle.

10 O Pedido de Patente PCT publicado sob n°. WO 2005/122678 refere-se ao uso de BGP-15 em uma composição farmacêutica tendo o efeito pró-cinético (isto é, induz a atividade no estômago e intestinos). O efeito pró-cinético inclui o tratamento possível de esofagite de refluxo, gastroparese, influenciando o fluxo da vesícula biliar etc.

15 O Pedido PCT publicado sob o N°. WO 2005/123049 refere-se ao uso de BGP-15 para gênese mitocondrial, isto é aumentar o número de mitocôndrias nas células resultando um efeito energético.

20 O Pedido PCT publicado sob n°. WO 2006/079910 refere-se ao uso de BGP-15 para o tratamento de lesões na cavidade oral, especial doença peridental.

Sumário da invenção

25 Descobriu-se que amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-propil)-nicotínico ou um sal de adição ácida farmacêuticamente apropriado do mesmo pode ser usado para a prevenção ou redução de sobrepeso ou obesidade.

30 Assim, a invenção fornece o uso de amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-propil)-nicotínica ou um sal de adição ácida farmacêuticamente aceitável do mesmo para a

preparação de uma composição farmacêutica apropriada para a prevenção de ganho de peso corporal anormal ou redução de sobrepeso ou obesidade.

Descrição de modalidades preferidas

5 BGP-15 pode ser preparado pelo processo descrito em por exemplo US-P n°. 4.187.220.

Um sal de adição ácida farmacêuticamente apropriado é um sal formado com um ácido inorgânico, tal como ácido hidroclorídrico, ácido sulfúrico etc. ou com um ácido
10 orgânico, tal como ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico etc. Um sal de adição ácida preferido de amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-propil)nicotínico é o dihidrocloreto do mesmo.

De acordo com a invenção, uma dose não tóxica de BGP-
15 15 ou um sal de adição ácida farmacêuticamente apropriado do mesmo é administrado na forma de uma composição farmacêutica. Esta dose não tóxica de BGP-15 previne, eficazmente, o ganho de peso corporal anormal ou reduz o sobrepeso ou obesidade. Em geral, a dose diária para uma
20 pessoa adulta de aproximadamente 70 kg de peso corporal é 5 mg a 1000 mg de BGP 15 (como dihidrocloreto), apropriadamente 50-500 mg de BGP-15.

De acordo com uma modalidade preferida da invenção, a
composição farmacêutica é usada para a redução ou
25 tratamento de um índice de massa corporal de 25-30 kg/m².

De acordo com uma modalidade preferida adicional da invenção, a composição farmacêutica é usada para a redução ou tratamento de um índice de massa corporal acima de 30 kg/m².

30 BGP-15 ou um sal de adição ácida farmacêuticamente

apropriado do mesmo é administrado na forma de uma composição farmacêutica convencional contendo o agente ativo e, opcionalmente, um ou mais veículo(s) farmacêuticamente aceitáveis. A composição farmacêutica
5 pode incluir qualquer forma de dosagem apropriada para administração oral, parenteral ou retal ou para o tratamento local, e pode ser sólida ou líquida.

As composições farmacêuticas sólidas apropriadas para a administração oral podem ser pós, cápsulas, comprimidos,
10 comprimidos revestidos por filme, microcápsulas etc., e podem compreender agentes de ligação, tais como gelatina, sorbitol, poli(vinilpirrolidona) etc.; agentes de preenchimento, tais como lactose, glicose, amido, fosfato de cálcio etc.; substâncias auxiliares para compressão,
15 tais como estearato de magnésio, talco, poli(etileno) glicol, sílica etc.; agentes de umidificação, tais como laurilsulfato de sódio etc. como o veículo. As cápsulas podem conter o agente ativo puro sem nenhum veículo, outras formas de dosagem contêm, adicionalmente ao agente ativo,
20 um ou mais veículo(s).

As composições farmacêuticas líquidas apropriadas para administração oral podem ser soluções, suspensões ou emulsões e podem compreender, por exemplo agentes de suspensão, tais como gelatina, carboximetilcelulose etc.;
25 emulsificantes, tais como monooleato de sorbitano etc.; solventes, tais como água, óleos, glicerol, propileno glicol, etanol etc.; conservantes, tais como p-hidróxibenzoato de metila etc. como o veículo.

As composições farmacêuticas apropriadas para
30 administração parenteral consistem em soluções estéreis dos

ingredientes ativos, em geral. A solução estéril pode conter, adicionalmente ao agente ativo, agentes de controle de pH e agentes de controle de osmolaridade, conservantes, tensoativos etc.

5 As formas de dosagem listadas acima, bem como outras formas de dosagem são conhecidas por si, veja, por exemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, 18° edição, Mack Publishing Co., Easton, EUA (1990).

10 A composição farmacêutica contém a unidade de dosagem, em geral. A dose diária pode ser administrada em uma ou mais porções. A dosagem real depende de muitos fatores e é determinada pelo médico.

15 A composição farmacêutica é preparada misturando o ingrediente ativo a um ou mais veículo(s), e convertendo a mistura obtida a uma composição farmacêutica em uma maneira conhecida por si. Os métodos úteis são conhecidos da literatura, por exemplo Remington's Pharmaceutical Sciences mencionada acima.

20 O efeito de BGP-15 no ganho de peso corporal foi examinado nos testes dos seguintes exemplos.

Exemplo 1

Efeito de BGP-15 no ganho de peso corporal induzido por olanzapina ou clozapina

25 É conhecido que determinados antipsicóticos induzem o sobrepeso e obesidade tardia nos pacientes tratados [Ruetsch O. e col., L'Encéphale, 31 507-16 (2005)], os ratos tratados com olanzapina [2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno-[2,3-b][1,5]-benzodiazepina] ou camundongos tratados com olanzapina ou clozapina [8-cloro-
30 11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo-[b,e][1,4]diazepina]

foram usados como o sistema experimental para a determinação do efeito de BGP-15 no ganho de peso anormal.

A. Indução experimental de sobrepeso com olanzapina e comparação com antidiabéticos orais

5 Os grupos de ratos fêmeas Wistar foram tratados com veículo (grupo de controle) e os agentes a serem testados por 28 dias. Cada grupo consistiu em 6 animais alimentados com ração de laboratório normal e água de torneira livremente. Os agentes a serem testados foram administrados
 10 duas vezes por dia, às 8 h e 18 h, oralmente. O antipsicótico olanzapina foi administrado em uma dose de 1 mg/kg para induzir o ganho de peso corporal. BGP-15 foi administrado em uma dose de 10 mg/kg, sozinho e junto com olanzapina. A metformina antidiabética oral (100 mg/kg) e
 15 rosiglitazona (3 mg/kg) foram empregadas como compostos de referência, sozinhas e juntas com olanzapina. O peso de início médio dos animais era de 171 g. Os pesos dos animais no fim do teste no 28° dia são listados na tabela 1.

Tabela 1

Tratamento	Peso corporal (média no grupo) em g
Controle	255
Olanzapina, 1 mg/kg	330
Dihidroclorato de BGP-15 10 mg/kg	242
Metformina, 100 mg/kg	266
Rosiglitazona, 3 mg/kg	284
Olanzapina 1 mg/kg + Dihidroclorato de BGP-15 10 mg/kg	262
Olanzapina 1 mg/kg + metformina, 100 mg/kg	331

Olanzapina 1 mg/kg + rosiglitazona, 3 mg/kg	359
--	-----

O ganho de peso do grupo controle relativo ao peso de início durante o período de teste de 28 dias pode ser considerado como normal no caso de ratos. Olanzapina produziu o peso médio elevado relativo ao grupo controle. O tratamento com BGP-15 sozinho reduziu o peso médio relativo ao grupo controle, enquanto o tratamento com metformina e rosiglitazona, respectivamente, produziu um peso médio mais elevado relativo ao grupo de controle. No grupo tratado com ambos olanzapine e dihidroclorato de BGP-15, uma redução muito elevada do peso corporal foi experimentada e o valor que caracterizou os animais saudáveis (grupo controle) foi quase obtido. O tratamento com metformina não reduziu, enquanto o tratamento com rosiglitazona aumentou o ganho de peso induzido pela olanzapine no modelo experimental.

15 **B. Indução experimental de sobrepeso com olanzapina ou clozapina**

Os grupos de camundongos fêmeas NMRI foram tratados com veículo (grupo controle) e os agentes a serem testados por 15 dias, oralmente. Cada grupo consistiu em 10 animais alimentados com ração de laboratório normal e água de torneira livremente. Os tratamentos foram realizados entre 17 e 18 h, logo antes da fase escura, o período de alimentação primário do dia. Olanzapina foi administrada em uma dose de 0,5 mg/kg, quando clozapina foi administrada em uma dose de 1 mg/kg para induzir o ganho de peso corporal. BGP-15 foi administrado em uma dose de 10 mg/kg, sozinho e junto com olanzapina e clozapina, respectivamente. O peso dos animais foi registrado duas vezes semanalmente e o

aumento do peso corporal dos animais entre o primeiro e 15° dias é dado na tabela 2.

Tabela 2

Tratamento	Aumento de peso corporal (média no grupo) em g
Controle	2,98
Olanzapina, 0,5 mg/kg	3,5
Clozapina, 1 mg/kg	4,11
Dihidroclorato de BGP-15 10 mg/kg	2,85
Olanzapina 0,5 mg/kg + Dihidroclorato de BGP-15 10 mg/kg	2,33
Clozapina 1 mg/kg + Dihidroclorato de BGP-15 10 mg/kg	2,19

BGP-15 sozinho poderia baixar o ganho de peso corporal por aproximadamente 4,4% relativo ao controle. Entretanto, nos grupos do modelo experimental, BGP-15 poderia reduzir a mudança de peso corporal relativa ao grupo controle por 22% e 26,5%, respectivamente.

Exemplo 2

Efeito de BGP-15 no ganho de peso corporal induzido por risperidona em ratos

Os experimentos foram realizados em ratos fêmeas Wistar de 8 semanas. Cada grupo teste consistiu em 10 animais alimentados com ração de laboratório e água de torneira livremente. Os animais foram tratados com veículo (grupo controle) e os compostos a serem testados por 21 dias. Neste sistema experimental, o antipsicótico risperidona [3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metil-4H-pirido-

[1,2-a]pirimidin-4-ona] foi injetado subcutaneamente uma vez diariamente em doses de 0,005 e 0,05 mg/kg, respectivamente para induzir o ganho de peso corporal. O dihidroclorato de BGP-15 foi administrado em uma dose de 20 mg/kg, oralmente, uma vez diariamente, sozinho e junto com risperidona.

O peso de início médio dos animais foi 195 g. Os pesos dos animais no fim do teste no 21º dia são listados na tabela 3.

10 **Tabela 3**

Tratamento	Ganho de peso corporal em g
Controle	27
Dihidroclorato de BGP-15 20 mg/kg p.o.	22,7
Risperidona, 0,005 mg/kg s.c.	39,7
Risperidona 0,05 mg/kg s.c.	41
Risperidona 0,005 mg/kg s.c. + Dihidroclorato de BGP-15 20 mg/kg p.o.	25,8
Risperidona 0,05 mg/kg s.c. + Dihidroclorato de BGP-15 20 mg/kg p.o.	28,7

Ambas as doses do fármaco antipsicótico risperidona causou ganho de peso corporal aumentado relativo ao grupo controle. BGP 15 reduziu sozinho o ganho de peso corporal. Entretanto, em ambos os grupos do modelo experimental, BGP-15 poderia reduzir a mudança de peso corporal causada pela adição de risperidona.

Exemplo 3

Efeito de BGP-15 no peso corporal de camundongos que são geneticamente suscetíveis à obesidade

20 O camundongo ob/ob representa um modelo genético de

obesidade, onde a mutação do gene de leptina, um dos mais importantes hormônios da saciedade, causa a doença. A deficiência de leptina causa taxa metabólica reduzida e ingestão de alimento aumentada. Estes camundongos mostram um ganho de peso rápido, os animais de 6 semanas têm um peso corporal médio de aproximadamente 30 g, enquanto os camundongos do tipo selvagem nessa idade têm somente aproximadamente 20 g de peso corporal.

No teste, os camundongos ob/ob masculinos de 6 semanas foram tratados oralmente com a dose diária de 15 mg/kg de dihidroclorato de BGP-15 por 15 dias. O peso dos animais foi medido semanalmente. Os pesos corporais dos animais controle e tratados com BGP-15 após 15 dias de tratamento são mostrados na tabela 3.

15

Tabela 3

Tratamento	Ganho de peso corporal em g
Controle (veículo)	8,73 ± 0,76
Dihidroclorato de BGP-15, 15 mg/kg	6,35 ± 0,17

Como a tabela 3 indica, o dihidroclorato de BGP-15 causou uma redução bem significativa no ganho de peso corporal no modelo de camundongo ob/ob de obesidade já que o ganho de peso corporal do grupo teste foi mais baixo por 27% do que aquele do grupo controle.

Exemplo 4

Efeito de BGP-15 no ganho de peso corporal induzido por dieta altamente gorda em camundongos

Os grupos teste de camundongos NMRI fêmeas obtiveram o alimento saboroso que continha 50% de gordura. Em um dos grupos teste, os camundongos foram tratados, oralmente, com

25

uma dose de 20 mg/kg de dihidroclorato de BGP-15, diariamente. Os animais do grupo controle foram alimentados com alimento de camundongo convencional com índice de gordura baixo. Em um grupo adicional de camundongos alimentados com alimento de camundongo convencional, os animais foram tratados, oralmente, com 20 mg/kg de dihidroclorato de BGP-15, diariamente. O peso dos animais foi avaliado semanalmente por duas semanas e as mudanças de peso corporal foram calculadas. No começo do estudo, o peso médio dos animais foi aproximadamente 26 g. Os ganhos de peso corporal médios no 8° e 15° dia do experimento são mostrados na tabela 4.

Tabela 4

Tratamento	Ganho de peso corporal em g	
	no 8° dia	no 15° dia
Controle (dieta convencional)	1,97	2,47
Dihidroclorato de BGP-15 20 mg/kg p.o. (dieta convencional)	2,01	2,48
Dieta altamente gordurosa saborosa	3,65	5,37
Dieta altamente gordurosa saborosa + Dihidroclorato de BGP-15 20 mg/kg p.o.	2,48	2,67

Da tabela 4 pode-se ver que a dieta altamente gordurosa saborosa resultou em um ganho muito elevado de peso corporal relativo ao grupo controle, entretanto, o tratamento com BGP-15 bloqueou quase completamente o efeito de dieta altamente gordurosa. O tratamento com BGP-15 sozinho não teve nenhum efeito significativo no ganho de

peso corporal no caso da dieta convencional.

Nos Exemplos mostrou-se que a obesidade desenvolvida em modelos experimentais diferentes poderia ser eficazmente reduzida pelo tratamento com BGP-15.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-propil)-nicotínica ou um sal de adição ácida farmacêuticamente aceitável do mesmo caracterizado pelo
5 fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica apropriada para a prevenção de ganho de peso corporal anormal ou redução de sobrepeso ou obesidade.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dihidrocloreto de amidoxima O-(3-
10 piperidino-2-hidróxi-1-propil)-nicotínica é empregado.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é usada para a redução de um índice de massa corporal de 25-
30 kg/m².

15 4. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é usada para a redução de um índice de massa corporal acima de 30 kg/m².

REDUÇÃO DE SOBREPESO OU OBESIDADE

A invenção refere-se ao uso de amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-propil)-nicotínica ou um sal de adição ácida farmacologicamente aceitável da mesma para a
5 prevenção de ganho de peso corporal anormal ou redução de sobrepeso ou obesidade.