



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

**(21) PI 0717868-9 A2**



(22) Data de Depósito: 23/07/2007

(43) Data da Publicação: 29/10/2013

(RPI 2234)

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

**A61K 31/4545**

**A61K 31/19**

**A61K 31/40**

**A61K 31/519**

**A61K 31/551**

**A61K 31/554**

**A61P 25/08**

**A61P 25/18**

**A61P 25/24**

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA  
POSSUINDO ATIVIDADE ANTIPSICÓTICA,  
ANTIDEPRESSIVA OU ANTIEPILÉPTICA COM EFEITO  
COLATERAL REDUZIDO

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 19/03/2007 US 11/687.954,  
02/11/2006 US 60/856,177, 02/11/2006 US 60/856,177, 19/03/2007  
US 11/687.954

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

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

**(74) Procurador(es):** Orlando de Souza

**(86) Pedido Internacional:** PCT HU2007000067 de  
23/07/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/053257 de  
08/05/2008

**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA POSSUINDO ATIVIDADE ANTIPSICÓTICA,  
ANTIDEPRESSIVA OU ANTIEPILÉTICA COM EFEITO COLATERAL**

**REDUZIDO**

**CAMPO DA INVENÇÃO**

5 A invenção se refere a uma composição farmacêutica com  
atividade antipsicótica, antidepressiva ou antiepilética  
com efeito colateral reduzido e um uso de amidoxima O-(3-  
piperidino-2-hidróxi-1-propil)-nicotínica ou um sal de  
adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu para o  
10 preparo de uma composição farmacêutica adequada para  
prevenir ou reduzir o efeito colateral que leva ao  
sobrepeso ou obesidade na medicação com um fármaco  
antipsicótico, antidepressivo ou antiepilético.

**Antecedentes da invenção**

15 Antipsicóticos são usados para o tratamento de  
distúrbios psiquiátricos, particularmente esquizofrenia,  
enquanto que antidepressivos são administrados para aliviar  
os sintomas da depressão. Fármacos antiepiléticos previnem  
ou reduzem a severidade e frequência de ataques em vários  
20 tipos de epilepsia. Muitos pacientes tratados com  
antipsicóticos, por exemplo, olanzapina ou clozapina sentem  
acoria devido à falha na regulação de absorção de  
alimentos, sendo assim, o tratamento frequentemente leva ao  
ganho de peso. O sobrepeso e mesmo a obesidade podem  
25 ocorrer dentro de 3 a 6 meses depois do início do  
tratamento, conforme evidenciado por relatórios de  
pacientes tratados [Blin O.: A comparative review of new  
antipsychotics. Can. J. Psychiatry, 44, 235-44 (1999)]. De  
modo similar, a medicação com muitos antidepressivos, por  
30 exemplo, amitriptilina, imipramina, etc. ou antiepiléticos

(anticonvulsivantes), por exemplo, ácido valpróico, valproato de sódio, etc. resulta em ganho de peso que pode levar à obesidade [Ruetsch O. et al., *L' Encéphale*, 31, 507-16 (2005)]. No caso de adultos, o sobrepeso é

5 caracterizado por um índice de massa corporal de 25 a 30 Kg/m<sup>2</sup>, enquanto que um índice de massa corporal acima de 30 Kg/m<sup>2</sup> indica obesidade.

O sobrepeso e a obesidade por si só estão associados com a hipertensão e as alterações metabólicas anormais,

10 tais como resistência à insulina e dislipidemia, os quais são fatores de risco para a diabetes. Obesidade (particularmente adipose abdominal), resistência à insulina e dislipidemia são características principais de "pré-diabetes" (síndrome metabólica) que leva ao diabetes

15 mellitus tipo 2. Diabetes está associada com graves complicações, tais como retinopatia, nefropatia e neuropatia. Além disso, diabetes é acompanhada pela mortalidade aumentada devido a um maior risco de doença cardiovascular.

20 Devido à extensiva e crescente administração de fármacos antipsicóticos, antidepressivos e antiepiléticos aos pacientes nos Estados Unidos e nos países desenvolvidos, os efeitos colaterais acima indesejáveis são considerados como um problema crescente, o qual está

25 relacionado com taxas crescentes de mortalidade e morbidez. Além disso, pacientes que requerem um tratamento com antipsicótico ou antidepressivo ou um fármaco antiepilético podem decidir interromper o tratamento devido ao ganho de peso induzido.

30 Conseqüentemente, o objetivo da invenção é

proporcionar uma composição farmacêutica com atividade antipsicótica, antidepressiva ou antiepilética com efeitos colaterais reduzidos em relação ao ganho de peso, que leva ao sobrepeso e à obesidade.

5           Amidoxima           O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-propil)-  
nicotínica (abreviada como BGP-15) foi patenteada em 1976  
como um novo composto útil no tratamento de angiopatia  
diabética, uma complicação da diabetes resultando no dano  
dos vasos sanguíneos. A patente básica é, dentre outras, a  
10 US-P No. 4.187.220.

A US-P No. 6.306.878 se refere a um método para a  
proteção do genoma mitocondrial e/ou da mitocôndria dos  
danos que levam às miopatias e doenças neurodegenerativas,  
o qual compreende a administração de uma dose não-tóxica  
15 eficaz um paciente suscetível a tal dano de um derivado do  
ácido amidoxímico incluindo BGP-15. Uma miopatia preferida  
é a cardiomiopatia. Doenças neurodegenerativas incluem  
doença de Parkinson, doença de Huntington e esclerose  
lateral amiotrófica.

20           US-P No. 6.458.371 se refere a uma composição  
compreendendo de 0,1 a 30% de um derivado do ácido  
hidroxímico incluindo BGP-15 como o ingrediente ativo e um  
veículo que está na forma de um creme, loção, espuma ou  
borrifo. A composição é adequada para reduzir a incidência  
25 de danos causados por fotodano por radiação UV-B.

US-P No. 6.884.424 se refere a um método para prevenir  
a queratose actínica pela aplicação de um derivado do ácido  
hidroxímico, incluindo BGP-15 na superfície da pele  
afetada.

30           US-P No. 6.451.851 se refere 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 juntamente com um derivado do ácido hidroxímico incluindo BGP-15.

US-P No. 6.440.998 se refere a uma composição farmacêutica com atividade antitumoral com efeitos colaterais reduzidos compreendendo cisplatina ou carboplatina e um derivado do ácido hidroxímico incluindo BGP-15. US-P No. 6.656.955 se refere a uma composição farmacêutica com atividade antitumoral com efeitos colaterais reduzidos compreendendo paclitaxel ou docetaxel e um derivado do ácido hidroxímico incluindo BGP-15. US-P No. 6.720.337 se refere a uma composição farmacêutica com atividade antitumoral com efeitos colaterais reduzidos compreendendo oxaliplatina e um derivado de ácido hidroxímico, incluindo BGP-15. US-P No. 6.838.469 se refere a uma composição farmacêutica com atividade antitumoral com efeitos colaterais reduzidos compreendendo derivados de pirimidina e BGP-15.

O Pedido de Patente PCT publicado com o número WO 00/07580 revelou dados experimentais para o efeito antidiabético do BGP-15 no tratamento da diabetes mellitus tipo 1. É para ser verificado que a diabetes mellitus tipo 1 é uma doença autoimune que ocorre na idade jovem, enquanto que a diabetes mellitus tipo 2 é uma doença metabólica com ocorrência em idade mais avançada.

O Pedido PCT publicado sob o No. WO 03/007951 se refere a uma combinação farmacêutica de derivados de ácido hidroxímico incluindo BGP-15 e um agente antidiabético ou

antiiperlipidêmico ativo para a prevenção ou tratamento e um estado pré-diabético, síndrome X metabólica ou diabetes mellitus, assim como distúrbios os quais estão associados com os estados listados acima, a saber distúrbios metabólicos endogênicos, resistência à insulina, dislipidemia, alopecia, eflúvio difuso e/ou distúrbios endócrinos femininos baseados na preponderância androgênica. Na descrição, os dados laboratoriais indicam eu BGP-15 intensifica sinergisticamente o efeito do agente antidiabético conhecido metformina e troglitazona, respectivamente. Os dados laboratoriais também mostram que BGP-15 por si só intensifica a sensibilidade à insulina (deste modo, reduz a resistência à insulina) tanto em animais normais quanto hipercolesterolêmicos em relação ao controle.

O Pedido PCT publicado com o número WO 2005/122678 se refere ao uso de BGP-15 em uma composição farmacêutica com efeito procinético (isto é, induz a atividade no estômago intestinos). O efeito procinético inclui um possível tratamento da esofagite de refluxo, gastroparesia, influência do fluxo da bile da vesícula biliar, etc.

O Pedido PCT publicado com o número WO 2005/123049 se refere ao uso de BGP-15 para a gênese mitocondrial, isto é, ao aumento do número de mitocôndrias nas células resultando em um efeito fortificante.

O Pedido PCT publicado com o número WO 2006/079910 se refere ao uso de BGP-15 para o tratamento de lesões na cavidade oral, especialmente doença periodontal.

#### **Resumo da invenção**

Foi descoberto que a amidoxima O-(3-piperidino-2-

hidróxi-1-propil)-nicotínica ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável seu pode ser usado para a prevenção ou redução do ganho de peso ou obesidade em um paciente tratado com um fármaco antipsicótico ou um fármaco antidepressivo ou um fármaco antiepilético.

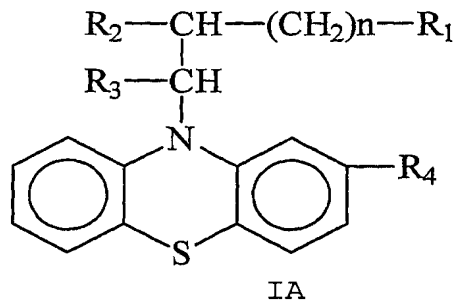
Deste modo, a invenção proporciona o uso da amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-propil)-nicotínica ou e um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável seu para o preparo de uma composição farmacêutica aceitável para prevenir ou reduzir os efeitos colaterais que levam ao sobrepeso ou obesidade na medicação com um fármaco antipsicótico, antidepressivo ou antiepilético conhecido.

Além disso, a invenção fornece uma composição farmacêutica com atividade antipsicótica, antidepressiva ou antiepilética com efeitos colaterais reduzidos compreendendo um fármaco antipsicótico, antidepressivo ou antiepilético conhecido amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-propil)-nicotínica ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável seu misturado com um ou mais veículo(s) convencional(is).

#### **Descrição das modalidades preferidas**

Um "antipsicótico" ou "agente antipsicótico" se refere a um fármaco usado para tratar distúrbios mentais severos (psicoses) incluindo esquizofrenia e obsessão. Alguns agentes antipsicóticos são administrados em pequenas doses para aliviar a ansiedade.

Um grupo preferido de antipsicóticos inclui derivados de fenotiazina de fórmula IA



e sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis seus, em que

$R_1$  representa um grupo di(alquil  $C_{1-4}$ )amino, 1-(alquil  $C_{1-4}$ )piperidil, 4-(alquil  $C_{1-4}$ )piperazinil ou 4-[2-hidróxi(alquil  $C_{1-4}$ )]-1-piperazinil,

10

$R_2$  e  $R_3$  representam, independentemente, um átomo de hidrogênio ou grupo alquil  $C_{1-4}$ ,

$R_4$  significa um hidrogênio ou átomo de halogênio, um grupo carbóxi, alcóxi  $C_{1-4}$ , alcanoil  $C_{1-4}$ , trifluormetil, metilmercapto ou metilsulfinil, e

15

$n$  tem um valor de 0 ou 1.

Adequadamente, na fórmula IA,

$R_1$  representa um grupo dimetilamino, 1-metilpiperidil, 4-metilpiperazinil ou 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil,

20

$R_2$  e  $R_3$  representam, independentemente, um átomo de hidrogênio ou grupo metil,

$R_4$  significa um hidrogênio ou átomo de cloro, um grupo carbóxi, metóxi, acetil, trifluormetil, metilmercapto ou metilsulfinil, e

25

$n$  tem um valor de 0 ou 1.

Derivados de fenotiazina especialmente preferidos são os seguintes:

clorpromazina, isto é, 2-cloro-N,N-dimetil-10H-fenotiazina-10-propanamina,

30

promazina, isto é, N,N-dimetil-10H-fenotiazina-10-propanamina,

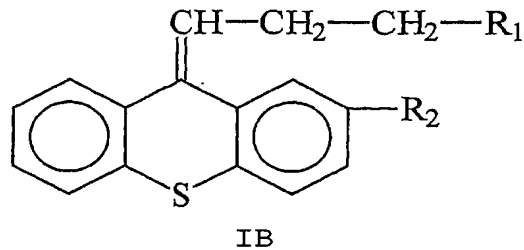
mesoridazina, isto é, 10-[2-(1-metil-2-piperidinil)etil]-2-(metilsulfinil)-10H-fenotiazina,

5 flufenazina, isto é, 4-[3-[2-(trifluormetil)-10H-fenotiazin-10-il]propil]-1-piperazinoetanol,

e trifluoperazina, isto é, 10-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-(trifluormetil)-10H-fenotiazina,

10 assim como sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis seus.

Outro grupo preferido de antipsicóticos inclui derivados de tioxanteno de fórmula IB



e sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis seus, em que

20  $R_1$  representa um grupo di(alquil  $C_{1-4}$ )amino, 4-(alquil  $C_{1-4}$ )-1-piperazinil, 4-[2-hidróxi(alquil  $C_{1-4}$ )]-1-piperazinil, 4-[2-(alcanoilóxi  $C_{1-4}$ )-(alquil  $C_{1-4}$ )]-1-piperazinil ou 4-(2-decanoiloxietil)-1-piperazinil,

25  $R_2$  representa um grupo átomo de halogênio, trifluormetil ou N,N-dimetilsulfonamido.

Adequadamente, na fórmula IB,

30  $R_1$  representa um grupo dimetilamino, 4-metil-1-piperazinil, 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil, 4-(2-acetoxietil)-1-piperazinil ou 4-(2-decanoiloxietil)-1-piperazinil,

$R_2$  representa um grupo átomo de cloro, trifluormetil ou N,N-dimetilsulfonamido.

Derivados do tioxanteno especialmente preferidos são os seguintes:

5 clorprotixeno, isto é, 3-(2-cloro-9H-tioxanten-9-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina,

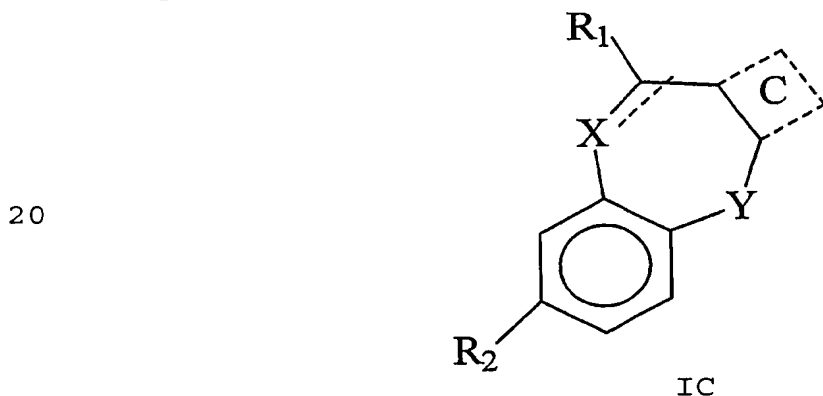
clopentixol, isto é, 4-[3-(2-cloro-9H-tioxanten-9-ilideno)-propil]-1-piperazinoetanol,

10 tiotixeno, isto é, N,N-dimetil-9-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propilideno]-tioxanteno-2-sulfonamida e

flupentixol, isto é, 4-[3-(2-(trifluormetil)-9H-tioxanten-9-ilideno)propil]-1-piperazinoetanol,

assim como sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis seus.

15 Um outro grupo preferido de antipsicóticos inclui os compostos de fórmula IC



em que

25 X representa um átomo de nitrogênio ou um grupo de fórmula  $-C=$  ou  $-CH-$ ,

Y representa um grupo de fórmula  $-NH-$ , átomo de oxigênio ou de nitrogênio,

30  $R_1$  representa um grupo 4-(2-hidroxietoxietil)-1-piperazinil, 4-(alquil  $C_{1-4}$ )-1-piperazinil ou 4-(3-

hidroxipropil)-1-piperazinil,

R<sub>2</sub> é um hidrogênio ou átomo de halogênio,

o anel C representa um anel benzeno opcionalmente substituído por um átomo de halogênio ou grupo N,N-dimetilsulfonamido ou o anel C representa um grupo heterocíclico que forma com a porção benzodiazepina uma estrutura tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina, em que o anel tieno de 5 membros é opcionalmente substituído na posição 2 por um grupo metil,

a linha pontilhada entre X e o átomo de carbono adjacente não tem nenhum significado no caso do anel saturado, de outro modo a linha pontilhada representa uma ligação de valência,

e, se for quimicamente possível, sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis seus.

Adequadamente, na Fórmula IC,

R<sub>1</sub> significa um grupo 4-(2-hidroxietoxietil)-1-piperazinil, 4-(metil)-1-piperazinil ou 4-(3-hidroxipropil)-1-piperazinil,

R<sub>2</sub> é um átomo de hidrogênio ou de cloro,

X, Y, o anel C e a linha pontilhada são conforme definidos acima.

Derivados especialmente preferidos de fórmula IC são os seguintes:

clozapina, isto é, 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo-[b,e][1,4]diazepina,

olanzapina, isto é, 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno-[2,3-b][1,5]-benzodiazepina,

quetiapina, isto é, 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-1-piperazinil)etóxi]-etanol,

zotepina, isto é, 2-[(8-clorodibenzo[b,f]tiepin-10-il)óxi]-N,N-dimetiletanamina,

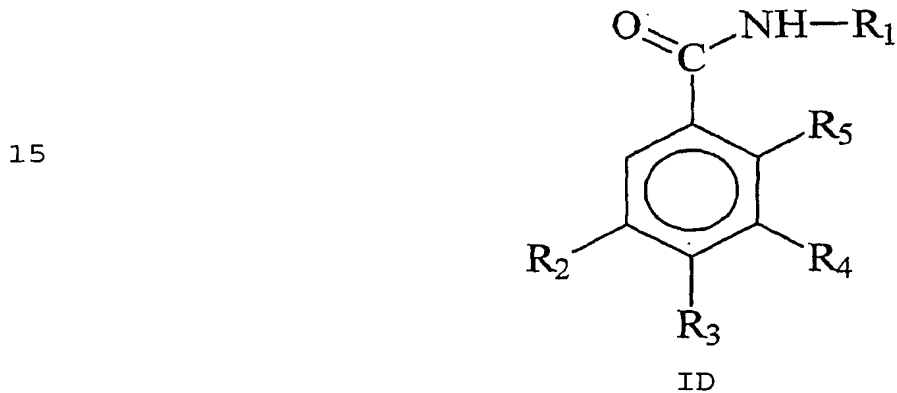
isoclozapina, isto é, cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepina,

5 clotiapina, isto é, 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenzo-[b,f][1,4]tiazepina,

oxitepina, isto é, 10-[4-(3-hidroxiopropil)piperazino]-10,11-dihidrodibenzo[b,f]-tiepina,

e, se for quimicamente possível, sais de adição de  
10 ácido farmacêuticamente aceitáveis seus.

Um grupo ainda mais preferido de antipsicóticos inclui derivados de benzamida de fórmula ID



20 e sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis seus, em que

R<sub>1</sub> representa um grupo N-[1-(alquil C<sub>1-4</sub>)-2-pirrolidinil]-(alquil C<sub>1-4</sub>), 2-[di(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino]-(alquil C<sub>1-4</sub>) ou 1-benzil-3-pirrolidinil,

25 R<sub>2</sub> representa um hidrogênio ou átomo de halogênio, grupo aminossulfonil ou (alquil C<sub>1-4</sub>)sulfonil,

R<sub>3</sub> representa um hidrogênio ou átomo de halogênio, grupo amino ou (alquil C<sub>1-4</sub>)amino,

R<sub>4</sub> é hidrogênio ou átomo de halogênio ou grupo metóxi,

30 R<sub>5</sub> representa um alcóxi C<sub>1-4</sub> ou grupo alilóxi.

Adequadamente, na fórmula ID,

R<sub>1</sub> representa um grupo N-(1-etil-2-pirrolidinil)metil,  
2-(dietilamino)etil ou 1-benzil-3-pirrolidinil,

R<sub>2</sub> representa um átomo de hidrogênio ou cloro, um  
5 grupo aminossulfonil ou etilsulfonil,

R<sub>3</sub> significa um átomo de hidrogênio ou cloro, um grupo  
amino ou metilamino,

R<sub>4</sub> é um átomo de hidrogênio ou de bromo ou grupo  
metóxi,

10 R<sub>5</sub> representa um grupo metóxi ou alilóxi.

Derivados especialmente preferidos de fórmula ID são  
os seguintes:

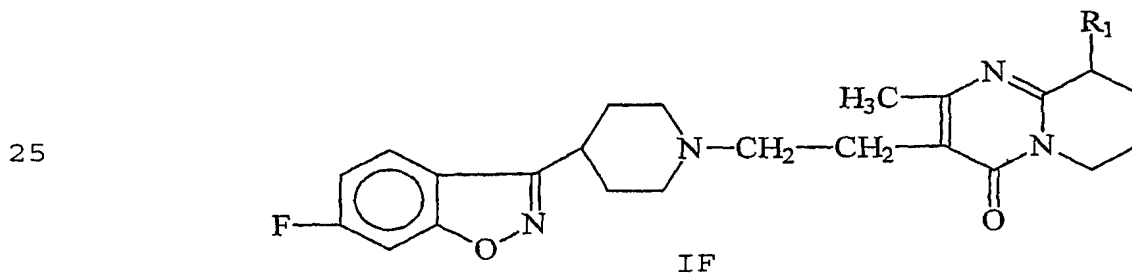
sulpirida, isto é, 5-(aminossulfonil)-N-[(1-etil-2-  
pirrolidinil)-metil]-2-metoxibenzamida,

15 amisulprida, isto é, 4-amino-N-[(1-etil-2-  
pirrolidinil)metil]-5-(etilsulfonil)-2-metoxibenzamida e

remoxiprida, isto é, (S)-3-bromo-N-[(1-etil-2-  
pirrolidinil)-metil]-2,6-dimetoxibenzamida,

assim como sais de adição de ácido farmacologicamente  
20 aceitáveis seus.

Um grupo ainda mais preferido de antipsicóticos  
consiste dos derivados de benzisoxazol de fórmula IF



em que

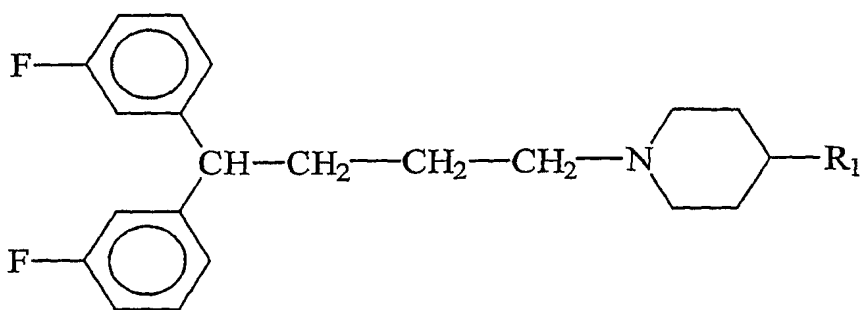
R<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogênio ou grupo  
30 hidroxila.

Derivados benzisoxazol especialmente preferidos de fórmula IF são os seguintes:

risperidona, isto é, 3-[2-[4-(6-flúor-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]-etil]-6,7,8,9-tetrahidro-  
5 2-metil-4H-pirido[1,2-a]-pirimidin-4-ona e

paliperidona, isto é, 3-[2-[4-(6-flúor-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidiniletíl]-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidróxi-2-metil-4H-pirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-4-ona.

Um grupo ainda mais preferido de antipsicóticos  
10 consiste dos derivados de difenilbutilpiperidina de fórmula IG



IG

em que

R<sub>1</sub> representa um grupo 2-benzimidazol-1-il.

Um composto especialmente preferido de fórmula IG é a  
20 pimozida, isto é, 1-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona.

Um grupo ainda mais preferido de antipsicóticos inclui  
derivados de butirofenona e seus sais de adição de ácido  
25 farmacologicamente aceitáveis, tais como os seguintes compostos:

haloperidol, isto é, 4-[4-(4-clorofenil)-4-hidróxi-1-piperidinil]-1-(4-fluorfenil)-1-butanona,

bromperidol, isto é, 4-[4-(4-bromofenil)-4-hidróxi-1-piperidinil]-1-(4-fluorfenil)-1-butanona ou  
30

trifluoperidol, isto é, 1-(4-fluorfenil)-4-[4-hidróxi-4-[3-(trifluormetil)fenil]-1-piperidinil]-1-butanona.

Um grupo ainda mais preferido de antipsicóticos inclui derivados de indol e sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis seus, tais como os seguintes compostos:

molindona, por exemplo, 3-etil-1,5,6,7-tetrahidro-2-metil-5-(4-morfolinilmetil)-4H-indol-4-ona,

ziprasidona, por exemplo, 5-[2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]-etil]-6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona,

sertindol, por exemplo, 1-[2-[4-[5-cloro-1-(4-fluorfenil)-1H-indol-3-il]-1-piperidinil]-etil]-2-imidazolidinona ou

oxipertina, isto é, 5,6-dimetóxi-2-metil-3-[2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]-1H-indol.

O termo "antidepressivo" ou "agente antidepressivo" se refere a um fármaco que alivia os sintomas da depressão. Um grupo preferido de antidepressivos inclui compostos bicíclicos, tais como

paroxetina, isto é, (3S-trans)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)metil]-4-(4-fluorfenil)-piperidina,

citalopram, isto é, 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrila,

sertralina, isto é, (1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamina

e sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis seus.

Outro grupo preferido de antidepressivos inclui compostos tricíclicos, por exemplo,

amitriptilina, isto é, 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclopten-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina,

doxepina, isto é, 3-dibenz[b,e]oxepin-11(6H)ilideno-N,N-dimetilpropanamina,

imipramina, isto é, 10,11-dihidro-N,N-dimetil-5H-dibenz[b,f]-azepino-5-propanamina,

clomipramina, isto é, 3-cloro-10,11-dihidro-N,N-dimetil-5H-dibenz[b,f]azepino-5-propanamina,

nortriptilina, isto é, 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclopten-5-ilideno)-N-metil-1-propanamina,

trimipramina, isto é, 10,11-dihidro-N,N,[beta]-trimetil-5H-dibenz[b,f]-azepino-5-propanamina ou

desipramina, isto é, 10,11-dihidro-N-metil-5H-dibenz[b,f]-azepino-5-propanamina,

assim como sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis seus.

Um outro grupo preferido de antidepressivos inclui compostos tetracíclicos, tais como

maprotilina, por exemplo, N-metil-9,10-etanoantraceno-9(10H)-propanamina

e sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis seus.

Outros antidepressivos preferidos incluem, por exemplo,

fluoxetina, isto é, ( $\pm$ )-N-metil- $\gamma$ -[4-(trifluormetil)fenóxi]-benzenopropanamina,

fluvoxamina, isto é, (E)-5-metóxi-1-[4-(trifluormetil)fenóxi]-1-pentanona O-(2-aminoetil)oxima

e sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis

seus.

O termo "antiepilético" ou "anticonvulsivante" ou "agente antiepilético" se refere a um fármaco que previne ou reduz a severidade e frequência de ataques em vários tipos de epilepsia. O termo "antiepilético" é preferível, ma vez que nem todos os ataques envolvem convulsões. Um grupo preferido de antiepiléticos inclui certos derivados de fenotiazina de fórmula IA, tais como

triflupromazina, isto é, N,N-dimetil-2-(trifluormetil)-10H-fenotiazino-10-propanamina e metofenazato, isto é, éster 2-[4-[3-(2-cloro-10H-fenotiazin-10-il)propil]-1-piperazinil]etílico do ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico, este último sendo tipicamente administrado como difumarato. Os referidos derivados fenotiazina possuem, além da atividade antipsicótica, também atividade antiepilética.

Um outro grupo preferido de antiepiléticos inclui derivados benzodiazepina tais como clonazepam, isto é, 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, clobazam, isto é, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepina-2,4(3H,5H)-diona etc., derivados de dibenzazepina tais como carbamazepina, isto é, 5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida também com atividade analgésica, oxcarbazepina, isto é, 10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepino-5-carboxamida, etc., derivados do ácido barbitúrico também com atividade hipnótica e sedativa tal como fenobarbital, isto é, 5-etil-5-fenil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinotriona e sais metálicos farmaceuticamente aceitáveis seus, eterobarb, isto é, 5-etil-1,3-bis(metoximetil)-5-fenil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinotriona,

proxibarbal, isto é, 5-(2-hidroxiopropil)-5-(2-propenil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinotriona, primidona, isto é, 5-etildihidro-5-fenil-4,6(1H,5H)-pirimidinodiona etc., derivados de hidantoína tais como fenitoína, isto é, 5,5-difenil-2,4-imidazolidinodiona, mefenitoína, isto é, 5-etil-3-metil-5-fenil-2,4-imidazolidinodiona, fosfenitoína, isto é, 5,5-difenil-3-fosfonoilmetil-2,4-imidazolidinodiona etc. e sais metálicos farmacologicamente aceitáveis seus, derivados de oxazolidina tais como etadiona, isto é, 3-etil-5,5-dimetil-2,4-oxazolidinodiona, etc., derivados de succinimida tais como etosuximida, isto é, 3-etil-3-metil-2,5-pirrolidinodiona, fensuximida, isto é, 1-metil-3-fenil-2,5-pirrolidinodiona etc., derivados do ácido carboxílico, tais como ácido valpróico, isto é, ácido 2-propilpentanóico, e sais metálicos farmacologicamente aceitáveis seus, valpromida, isto é, 2-propilpentanamida, valnoctamida, isto é, 2-etil-3-metilpentanamida, etc.

Um grupo útil de antiepiléticos inclui os derivados do ácido gama-aminobutírico (GABA) tais como gabapentina, isto é, ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, progabida, isto é, 4-[[[4-clorofenil](5-flúor-2-hidroxifenil)-metileno]amino]butanamida, vigabatrina, isto é, ácido 4-amino-5-hexenóico, piracetam, isto é, 2-oxo-1-pirrolidinoacetamida, oxiracetam, isto é, 4-hidróxi-2-oxo-1-pirrolidinoacetamida, nefiracetam, isto é, N-(2,6-dimetilfenil)-2-oxo-1-pirrolidinoacetamida, etc., e sais metálicos farmacologicamente aceitáveis dos ácidos, derivados de carbamato tais como meprobamato, isto é, dicarbamato de 2-metil-2-propil-1,3-propanediol tendo também efeito ansiolítico, felbamato, isto é, dicarbamato

de 2-fenil-1,3-propanediol etc., algumas sulfonamidas tais como acetazolamida, isto é, N-[5-(aminossulfonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, zonisamida, isto é, 1,2-benzisoxazol-3-metanossulfonamida), sultiame, isto é, S,S-  
5 dióxido de 4-(tetrahydro-2H-1,2-tiazin-2-il)-benzenossulfonamida, etc., derivados de N-aciluréia tais como fenacemida, isto é, N-(aminocarbonil)benzenoacetamida), feneturida, isto é, N-(aminocarbonil)- $\alpha$ -etilbenzenoacetamida, etc.

10 Antiepiléticos úteis adicionais incluem lamotrigina, isto é, 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazino-3,5-diamina, topiramato, isto é, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)- $\beta$ -D-frutopiranosose e tiagabina, isto é, ácido  
15 (R)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-butenil]-3-piperidinocarboxílico e sais metálicos farmacêuticamente aceitáveis seus.

Um grupo especialmente preferido de antiepiléticos inclui ácido valpróico e valproatos de metais alcalinos farmacêuticamente aceitáveis.

20 Um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável é um sal formado com um ácido inorgânico farmacêuticamente aceitável tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, etc. ou com um ácido orgânico farmacêuticamente aceitável, tal como ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, etc.  
25 Sais de adição de ácido preferidos incluem cloridratos, acetatos, maleatos, etc. Um sal de adição de ácido preferido de amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-propil)-nicotínica é o seu dicloridrato.

Um sal metálico farmacêuticamente aceitável é um sal  
30 formado com uma base inorgânica farmacêuticamente

aceitável. Sais de metais preferidos incluem sais de metais alcalinos tais como sal de sódio ou potássio.

Se for quimicamente possível, os agentes ativos usados de acordo com a invenção também podem estar na forma do sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável ou sal metálico seu.

BGP-15 pode ser preparado pelo processo descrito no exemplo da US-P número 4.187.220.

Em uma modalidade, uma dose convencional de um agente antipsicótico ou antidepressivo ou antiepilético conhecido é administrada a um paciente necessitado de tratamento com um fármaco antipsicótico ou antidepressivo ou antiepilético e, simultaneamente, uma dose de BGP-15 ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável seu é administrado. Essa dose não-tóxica de BGP-15 previne ou reduz, respectivamente, eficientemente, o ganho de peso associado com a administração do fármaco antipsicótico ou antidepressivo ou antiepilético que leva, de outro modo, ao sobrepeso ou mesmo obesidade.

Geralmente, a dose diária de agentes antipsicóticos, antidepressivos ou antiepiléticos para uma pessoa adulta de cerca de 70 Kg de peso corporal corresponde a de 1 a 1000 mg. A dose diária similar de BGP-15 (como dicloridrato) é, em geral, de 5 a 1000 mg, preferivelmente de 50 a 500 mg.

De acordo com certas modalidades, 10 a 20 mg de olanzapina ou de 100 a 800 mg de clozapina e de 50 a 500 mg de dicloridrato de BGP-15 são administrados a um adulto, por dia.

Em uma outra modalidade, amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-propil)-nicotínica ou um sal de adição de ácido

farmaceuticamente aceitável seu é utilizado para a  
preparação de uma composição farmacêutica adequada para  
prevenir ou reduzir os efeitos colaterais que levam ao  
sobrepeso ou obesidade na medicação com um fármaco  
5 antipsicótico, antidepressivo ou antiepilético conhecido.  
Esta composição farmacêutica é administrada a um paciente  
tratado com um fármaco antipsicótico, antidepressivo ou  
antiepilético para prevenir os seus efeitos colaterais que  
levam ao sobrepeso ou obesidade. A dose diária da  
10 composição farmacêutica compreendendo BGP-15 ou um sal de  
adição de ácido farmaceuticamente aceitável seu é  
semelhante à dada acima.

Ainda uma outra modalidade consiste em uma composição  
farmacêutica com atividade antipsicótica ou antidepressiva  
15 ou antiepilética com efeitos colaterais reduzidos  
compreendendo um agente antipsicótico ou antidepressivo ou  
antiepilético e amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-  
propil)-nicotínica ou um sal de adição de ácido  
farmaceuticamente aceitável seu em mistura com um ou mais  
20 veículo(s) convencional(is).

No caso da composição farmacêutica com atividade  
antipsicótica ou antidepressiva ou antiepilética com  
efeitos colaterais reduzidos

qualquer um de cada um dos dois agentes ativos (isto  
25 é, o fármaco antipsicótico ou antidepressivo ou  
antiepilético e BGP-15) foram convertidos, um a um, para  
separar as composições farmacêuticas usando um ou mais  
veículo(s) convencional(is) e qualquer um dos processos  
comuns de produção de fármaco, e nesse caso os dois tipos  
30 de composição farmacêutica obtidas são administrados ao

paciente simultaneamente ou um após o outro;

ou os dois agentes ativos foram convertidos em uma única composição farmacêutica que pode ser administrada ao paciente necessitado dela. No último caso, a composição farmacêutica pode conter uma mistura dos dois agentes ativos, ou cada um dos agentes ativos pode estar presente em um sítio diferente na composição farmacêutica, por exemplo, um deles no núcleo do comprimido e o outro em um revestimento do núcleo do comprimido. É evidente que um ou mais veículos convencionais e qualquer um dos processos usuais de produção do fármaco são usados para preparar a composição farmacêutica individual.

A composição farmacêutica com atividade antipsicótica ou antidepressiva ou antiepilética com efeitos colaterais reduzidos contém um fármaco antipsicótico ou antidepressivo ou antiepilético ou, se for quimicamente possível, um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável ou sal metálico seu e BGP-15 ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu além de um ou mais veículo(s) farmacêuticamente aceitável(is). A composição farmacêutica pode incluir qualquer forma de dosagem adequada para administração peroral, parenteral ou retal ou para tratamento local, e pode ser sólida ou líquida. A proporção em peso do agente antipsicótico ou antidepressivo ou antiepilético e BGP-15 ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu é, em geral, (1-1000):(1000-1).

A princípio, a composição farmacêutica da invenção pode conter mais de um fármaco antipsicótico e/ou antidepressivo e/ou antiepilético.

As composições farmacêuticas sólidas adequadas para administração peroral podem ser pós, cápsulas, comprimidos, comprimidos de filme revestido, microcápsulas, etc. e podem compreender agentes ligantes tais como gelatina, sorbitol, (poli)vinilpirrolidona, etc.; agentes de enchimento tais como lactose, glicose, amido, fosfato de cálcio, etc.; substâncias adjuvantes para compressão tais como estearato de magnésio, talco, (poli)etilenoglicol, sílica, etc.; agentes umidificantes, tais como laurilsulfato de sódio, etc., como o veículo.

As composições farmacêuticas líquidas adequadas para administração peroral podem ser soluções, suspensões ou emulsões e podem compreender, por exemplo, agentes suspensores tais como gelatina, carboximetilcelulose, etc.; emulsificantes tais como monoleato de sorbitan, etc.; solventes, tais como água, óleos, glicerol, propilenoglicol, etanol, etc.; conservantes tais como p-hidroxibenzoato de metila, etc., como o veículo.

Composições farmacêuticas adequadas para administração parenteral consistem de soluções estéreis dos ingredientes ativos, em geral.

As formas de dosagem listadas acima, assim como outras formas de dosagem são conhecidas *per se*, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edição, Mack Publishing Co., Easton, EUA (1990).

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

A composição farmacêutica é preparada pela mistura dos

ingredientes ativos a um ou mais veículo(s), e pela conversão da mistura obtida a uma composição farmacêutica de uma forma conhecida *per se*. Métodos úteis são conhecidos a partir da literatura, por exemplo, Remington's  
5 Pharmaceutical Sciences mencionado acima.

Uma composição farmacêutica preferida da invenção com atividade antipsicótica com efeitos colaterais reduzidos contém um agente antipsicótico selecionado do grupo consistindo de clorpromazina, promazina, mesoridazina,  
10 flufenazina, trifluoperazina, clorprotixeno, clopentixol, tiotixeno, flupentixol, clozapina, olanzapina, quetiapina, zotepina, isoclozapina, clotiapina, oxitepina, sulpirida, amisulprida, remoxiprida, risperidona, paliperidona, pimozide, haloperidol, bromperidol, trifluoperidol,  
15 molindona, ziprasidona, sertindol e oxipertina ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu além de BGP-15 ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu e um ou mais veículo(s) convencional(is).

Uma composição farmacêutica ainda preferida da  
20 invenção com atividade antipsicótica com efeitos colaterais reduzidos contém um agente antipsicótico selecionado do grupo consistindo de olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina e sulpirida ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu além de BGP-15 ou um sal de  
25 adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu e um ou mais veículo(s) convencional(is).

Uma composição farmacêutica especialmente preferida da invenção com atividade antipsicótica com efeitos colaterais reduzidos contém um agente antipsicótico selecionado do  
30 grupo consistindo de olanzapina e clozapina além de BGP-15

ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu e um ou mais veículo(s) convencional(is).

Uma composição farmacêutica preferida da invenção com atividade antidepressiva com efeitos colaterais reduzidos contém um agente antidepressivo selecionado do grupo consistindo de paroxetina, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, amitriptilina, doxepina, imipramina, clomipramina, nortriptilina, trimipramina, desipramina e maprotilina ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu além de BGP-15 ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu e um ou mais veículo(s) convencional(is).

Uma composição farmacêutica ainda preferida da invenção com atividade antidepressiva com efeitos colaterais reduzidos contém um agente antidepressivo selecionado do grupo consistindo de clomipramina, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu além de BGP-15 ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu e um ou mais veículo(s) convencional(is).

Uma composição farmacêutica especialmente preferida da invenção com atividade antidepressiva com efeitos colaterais reduzidos contém um agente antidepressivo selecionado do grupo consistindo de clomipramina, citalopram, fluvoxamina e paroxetina ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu além de BGP-15 ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu e um ou mais veículo(s) convencional(is).

Uma composição farmacêutica preferida da invenção com

atividade antiepilética com efeitos colaterais reduzidos contém um agente antiepilético selecionado do grupo consistindo de triflupromazina, metofenazato, clonazepam, clobazam, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, eterobarb, proxibarbal, primidona, fenitoína, mefenitoína, fosfenitoína, etadiona, etossuximida, fensuximida, ácido valpróico, valpromida, valnoctamida, gabapentina, progabide, pregabalina, vigabatrin, oxiracetam, nefiracetam, meprobamato, felbamato, acetazolamida, zonisamida, sultiame, fenacemida, feneturida, lamotrigina, topiramato e tiagabina além de BGP-15 ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável ou sal metálico seu e um ou mais veículo(s) convencional(is).

Uma composição farmacêutica mais preferida da invenção com atividade antiepilética com efeitos colaterais reduzidos contém um agente antiepilético selecionado do grupo consistindo de carbamazepina, gabapentina, pregabalina e ácido valpróico ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável ou sal metálico seu além de BGP-15 ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável seu e um ou mais veículo(s) convencional(is).

Uma composição farmacêutica especialmente preferida da invenção com atividade antiepilética com efeitos colaterais reduzidos contém ácido valpróico ou um valproato de metal alcalino farmacologicamente aceitável como o agente antiepilético além de BGP-15 ou um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável seu e um ou mais veículo(s) convencional(is).

O efeito dos antipsicóticos conhecidos, assim como BGP-15 no ganho de peso corporal foi examinado nos Exemplos

a seguir.

**Exemplo 1**

**Efeito do BGP-15 no ganho de peso corporal induzido por olanzapina em ratos**

5 Grupos de ratos Wistar fêmeas foram tratados com veículo (grupo controle) e os compostos a serem testados durante 28 dias. Cada grupo consistiu de 6 animais alimentados com comida de laboratório normal e água de torneira *ad libitum*. Os compostos a serem testados foram  
10 administrados duas vezes por dia, às 8 h e 18 h, peroralmente. A olanzapina antipsicótica foi administrada em uma dose de 1 mg/Kg para induzir o ganho de peso corporal. BGP-15 foi administrada em uma dose de 10 mg/Kg, sozinha e juntamente com olanzapina. Os antidiabéticos  
15 orais metformina (100 mg/Kg) e rosiglitazona (3 mg/Kg) foram empregados como compostos de referência, sozinhos e juntamente com olanzapina. O peso inicial médio dos animais foi de 171 g. Os pesos dos animais no final do teste no 28° dia estão listados na Tabela 1.

20

Tabela 1

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

mg/Kg	
Olanzapina, 1 mg/Kg + metformina, 100 mg/Kg	331
Olanzapina, 1 mg/Kg + rosiglitazona, 3 mg/Kg	359

O ganho de peso do grupo de controle em relação ao peso inicial durante o período de teste de 28 dias pode ser considerado como normal no caso dos ratos. O grupo tratado com olanzapina teve um peso médio significativamente maior do que o grupo de controle. Isto é consistente com o efeito indutor de obesidade da olanzapina observado nos pacientes tratados com este fármaco. O tratamento somente com BGP-15 produziu um peso médio menor até certo grau, enquanto que o tratamento com metformina e rosiglitazona, respectivamente, produziu de algum modo um peso médio maior em relação ao grupo de controle. O tratamento com metformina não reduziu, enquanto que o tratamento com rosiglitazona aumentou o ganho de peso induzido por olanzapina. Entretanto, o tratamento com dicloridrato de BGP-15 preveniu o ganho de peso induzido por olanzapina.

### **Exemplo 2**

#### **Efeito do BGP-15 no ganho de peso corporal induzido por olanzapina ou clozapina em camundongos**

Grupos de camundongos NMRI fêmeas foram tratados com veículo (grupo controle) e os compostos a serem testados durante 15 dias, peroralmente. Cada grupo consistiu de 10 animais alimentados com comida de laboratório normal e água de torneira *ad libitum*. Os tratamentos foram efetuados entre 5 e 6 pm, pouco tempo depois da fase escura, o primeiro período de alimentação do dia. A olanzapina

antipsicótica foi administrada em uma dose de 0,5 mg/Kg, enquanto que a clozapina antipsicótica foi administrada em uma dose de 1 mg/Kg para induzir o ganho de peso corporal. BGP-15 foi administrada em uma dose de 10 mg/Kg, sozinha ou  
 5 juntamente com olanzapina e clozapina, respectivamente. Os pesos dos animais foram registrados duas vezes por semana e as alterações nos pesos corporais dos animais entre o primeiro e o 15° dia estão dadas na Tabela 2.

Tabela 2

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

10 Ambos os fármacos antipsicóticos causaram um ganho de peso corporal aumentado em relação ao grupo de controle. BGP-15 sozinho reduziu o ganho do peso corporal até certo grau. Juntamente com os fármacos antipsicóticos, BGP-15  
 15 preveniu o seu efeito colateral de aumento de peso e reduziu ainda mais a mudança de peso corporal em relação ao grupo de controle.

Deste modo, os testes acima indicam que BGP-15 pode

reduzir efetivamente o ganho de peso induzido pelos antipsicóticos, enquanto que os fármacos antidiabéticos orais conhecidos também com o efeito sensibilizador de insulina metformina e rosiglitazona usados como agentes de referência não tiveram um efeito útil. Conseqüentemente, BGP-15 pode ser usada para prevenir ou reduzir eficazmente o ganho de peso corporal, o sobrepeso ou a obesidade.

### Exemplo 3

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

Os experimentos foram executados em ratos Wistar fêmeas com oito semanas de idade. Cada grupo de teste consistiu de 10 animais alimentados com comida de laboratório normal e água de torneira *ad libitum*. Os animais foram tratados com veículo (grupo de controle) e os compostos a serem testados por 21 dias. A risperidona antipsicótica foi injetada subcutaneamente uma vez por dia em doses de 0,005 e 0,05 mg/Kg, respectivamente para induzir o ganho de peso corporal. Dicloridrato de BGP-15 foi administrado em uma dose de 20 mg/Kg, peroralmente, uma vez por dia, sozinho e juntamente com risperidona.

O peso inicial médio dos animais foi de 195 g. Os pesos dos animais no final do teste no 21º dia estão listados na Tabela 3.

25

Tabela 3

Tratamento	Ganho de peso corporal em g
Controle	27
Dicloridrato 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. + dicloridrato de BGP-15 20 mg/Kg p.o.	25,8
Risperidona 0,05 mg/Kg s.c. + dicloridrato de BGP-15 20 mg/Kg p.o.	28,7

Ambas as doses do fármaco antipsicótico risperidona causaram o aumento do ganho de peso corporal em relação ao grupo de controle. BGP-15 sozinho reduziu o ganho de peso corporal até certo ponto. Juntamente com o fármaco antipsicótico, BGP-15 preveniu o seu efeito colateral de ganho de peso em ambas as doses.

**REIVINDICAÇÕES**

1. Uso de amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-propil)-nicotínica ou de um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável da mesma **caracterizado** pelo fato de ser para o preparo de uma composição farmacêutica adequada para prevenir ou reduzir os efeitos colaterais que levam ao sobrepeso ou obesidade na medicação com um fármaco antipsicótico, antidepressivo ou antiepilético conhecido.

2. Uso, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que dicloridrato de amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-propil)-nicotínica é administrado.

3. Uso, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o fármaco antipsicótico é selecionado do grupo consistindo de olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina e sulpirida ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável da mesmas.

4. Composição farmacêutica com atividade antipsicótica, antidepressiva ou antiepilética com efeitos colaterais reduzidos **caracterizada** pelo fato de compreender um agente antipsicótico ou antidepressivo ou antiepilético conhecido e amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-propil)-nicotínica ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu misturado com um ou mais veículo(s) convencional(is).

5. Composição farmacêutica, de acordo com a Reivindicação 4, **caracterizada** pelo fato de que o agente antipsicótico é selecionado do grupo consistindo de olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina e sulpirida ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável

seu.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a Reivindicação 4 ou 5, caracterizada pelo fato de compreender olanzapina e amidoxima O-(3-piperidino-2-  
5 hidróxi-1-propil)-nicotínica ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável seu.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a Reivindicação 4 ou 5, caracterizada pelo fato de compreender clozapina e amidoxima O-(3-piperidino-2-  
10 hidróxi-1-propil)-nicotínica ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável das mesmas.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a Reivindicação 4 ou 5, caracterizada pelo fato de compreender risperidona e amidoxima O-(3-piperidino-2-  
15 hidróxi-1-propil)-nicotínica ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável das mesmas.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a Reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o agente antidepressivo é selecionado do grupo consistindo de  
20 clomipramina, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável das mesmas.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a Reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o agente  
25 antiepilético é o ácido valpróico ou um sal alcalino farmacêuticamente aceitável do mesmo.

RESUMO

**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA POSSUINDO ATIVIDADE ANTIPSICÓTICA,  
ANTIDEPRESSIVA OU ANTIEPILÉTICA COM EFEITO COLATERAL**

**REDUZIDO**

5 O efeito colateral que leva ao sobrepeso ou obesidade na medicação com um fármaco antipsicótico, antidepressivo ou antiepilético é reduzido pela administração de amidoxima O-(3-piperidino-2-hidróxi-1-propil)-nicotínica ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável da mesma.