



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

(21) **PI0620104-0 A2**

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



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/205  
A61K 31/137  
A61P 3/04

**(54) Título:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM AS SUBSTÂNCIAS QUE INIBEM A REABSORÇÃO DA NORADRENALINA, DOPAMINA E DA SEROTONINA, QUE SÃO COMBINADOS COM UM AMINOÁCIDO PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE E DO EXCESSO DE PESO

**(30) Prioridade Unionista:** 20/12/2005 MX PA/A/2005/014089

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

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

**(74) Procurador(es):** ORLANDO DE SOUZA

**(86) Pedido Internacional:** PCT MX2006000070 de 12/07/2006

**(87) Publicação Internacional:** WO 2007/073133 de 28/06/2007

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM AS SUBSTÂNCIAS QUE INIBEM A REABSORÇÃO DA NORADRENALINA, DOPAMINA E DA SEROTONINA, QUE SÃO COMBINADOS COM UM AMINOÁCIDO PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE E DO EXCESSO DE PESO A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica produtora de medicamentos para o controle da obesidade e do sobrepeso. Mais especificamente, trata-se de uma composição formada por uma substância inibidora da reabsorção de noradrenalina, dopamina e serotonina e por um aminoácido. A composição se caracteriza pelo fato de que a combinação ou associação consiste em uma substância selecionada inibidora da reabsorção de noradrenalina, dopamina e serotonina conhecida como sibutramina e em um aminoácido conhecido como L-carnitina, que produzem um produto de efeito sinérgico para o tratamento da obesidade e do sobrepeso com menos efeitos secundários.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM AS SUBSTÂNCIAS QUE  
INIBEM A REABSORÇÃO DA NORADRENALINA, DOPAMINA E DA  
SEROTONINA, QUE SÃO COMBINADOS COM UM AMINOÁCIDO PARA O  
TRATAMENTO DA OBESIDADE E DO EXCESSO DE PESO

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere à indústria farmacêutica em geral e à indústria farmacêutica preparadora de medicamentos para o controle de obesidade e sobrepeso em particular.

10 FUNDAMENTOS

A obesidade se tornou uma das maiores ameaças à saúde pública, por sua crescente incidência e por sua capacidade de induzir patologias crônicas em quase todos os sistemas do organismo. Nos últimos quinze anos se conseguiu avanços  
15 na compreensão da enfermidade que superam os alcançados durante os cem anos anteriores; criou-se uma base racional para novas terapias capazes de prevenir ou de fazer reverter a obesidade.

A obesidade é uma das patologias em cuja compreensão  
20 se deram os mais rápidos avanços nos últimos anos e uma das doenças associadas mais freqüentes nos pacientes de qualquer clínico geral ou especialista.

A obesidade é um acúmulo anormal e excessivo de gordura no tecido adiposo a um nível tal "que produz a  
25 deterioração da saúde" afirma a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Esta definição conceitual da obesidade carrega certas dificuldades para sua transformação em uma definição operacional. Que quantidade de deterioração é necessária  
30 para que se possa considerar significativo em termos de

saúde? Esse nível de acúmulo adiposo é capaz de fazer deteriorar a saúde? É ele o mesmo para todos os pacientes? E se não é, que fatores modificam o limiar a partir do qual a adiposidade representa uma lesão à saúde?

5       Essa dificuldade na homogeneização de critérios torna difícil se comparar as taxas de incidência e prevalência entre diferentes populações ou dar um cômputo global. Além disso, a prevalência da obesidade aumenta com a idade, e a distribuição etária da população varia de país a país,  
10 motivo pelo qual se deveriam comparar sempre as taxas ajustadas por idade.

Apesar das limitações na quantificação da carga de sobrepeso na sociedade, existe consenso em um ponto: a obesidade é a grande epidemia do século XXI.

15       Nos Estados unidos, primeira potência econômica da atualidade, a situação se constituiu em um alarme iminente para todas as nações do mundo. 65% dos pacientes adultos têm algum grau de sobrepeso. O índice de massa corporal acima de  $35 \text{ kg/m}^2$  ( $\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$ ) e o pior, 30,5% dos  
20 adultos são obesos.  $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ .

Devido à sua magnitude e importância é considerado no México como um problema de Saúde Pública, como o demonstra o que foi relatado pela Encuesta Nacional de Salud 2000 (Pesquisa Nacional de Saúde 2000), que desde a idade  
25 precoce existe uma prevalência levada de sobrepeso e obesidade, e que nos adolescentes se encontra um sobrepeso e obesidade, e no referente aos adultos em mulheres de 20-59 anos se tem um sobrepeso de 36,1 e 28,1% de obesidade, e nos homens do mesmo grupo etário 40,9% de sobrepeso e 18,6%  
30 de obesidade. Qual é a causa desta epidemia? Os dois

determinantes do peso de um paciente são sua carga genética individual e o meio ambiente ao qual se encontra exposto

Como foi nos últimos 30 anos que foi gerada a epidemia de obesidade, um dos fatores deve ter-se modificado notoriamente neste período. As alterações no genoma da população ou espécie, por pequenos que sejam, se produzem no decorrer de períodos muito prolongados, portanto é pouco provável que uma modificação do genoma se tenha produzido num período de somente 30 anos.

10      Todo o processo da industrialização maciça, especialmente no transporte, nas telecomunicações e na microeletrônica, se deu na segunda metade do século XX; de modo que o principal suspeito como sendo o responsável do aumento agudo na prevalência de obesidade e sobrepeso é o  
15      meio ambiente.

Os elementos do meio ambiente que determinam o peso corporal são essencialmente a ingestão calórica e o nível de atividade física, efetivamente, a ingestão calórica se modificou nos últimos 30 anos: embora não o suficiente para  
20      explicar toda a epidemia, mas de maneira constante e na maior parte das populações. A causa de uma maior ingestão calórica *per capita* são: uma maior disponibilidade de energia propriamente dita, é necessário realizar um esforço muito menor para se ter acesso aos alimentos que aportam  
25      calorias; um número maior de comidas ingeridas fora de casa. Isso faz com que se aumente o consumo de alimentos pobres em fibra, água e densos energeticamente.

Um maior consumo de bebidas gasosas: a maioria das pessoas não percebe que a ingestão de um refrigerante é uma  
30      ingestão calórica e muitas crianças e adultos chegam a

ingerir 4-5 refrigerantes em um só dia (cada refrigerante não dietético contém aproximadamente 140 calorias). Aumento no tamanho das porções: embora qualitativamente a composição da dieta seja similar, o tamanho médio das porções, especialmente dos alimentos fonte de carboidratos complexos aumentou.

O segundo fator ambiental que influi decisivamente na regulação do peso corporal é a nível de atividade física e é talvez o que mais dramaticamente se modificou desde os finais do século XX.

Do exposto acima podemos concluir que o verdadeiro germe da epidemia da obesidade se encontra na vida diária, no estilo de vida da sociedade ocidental promovido com bem sucedido e digno de imitação pelos meios de comunicação.

O que realmente preocupa nesta epidemia são as conseqüências que acarretam para o paciente e a sociedade

Doença cardiovascular: A obesidade deve ser considerada um fator de maior risco para doença cardiovascular.

Doença cérebro-vascular: O risco de ataque cérebro-vascular (AVC) isquêmico aumenta com o aumento da massa corporal (IMC) e o índice de cintura e quadris (ICC) tanto em homens como em mulheres

Diabetes Melito do tipo II: 80% do risco populacional de diabetes se podem atribuir à combinação de sobrepeso com inatividade física.

Não somente o IMC, como diversos indicadores de adiposidade, são correlacionados com o risco de se desenvolver DM: ganho de peso na idade adulta, perímetro da cintura (PC), índice de cintura quadris (ICC).

Câncer: de acordo com o segundo estudo de prevenção de câncer dos Estados Unidos que incluiu pouco menos de um milhão de pessoas observadas durante 16 anos, o excesso de peso corporal aumentou o risco de morte de pelo menos 15  
5 cânceres diferentes: câncer do esôfago, câncer do estômago, câncer colo-retal, câncer do fígado, câncer da vesícula, câncer do pâncreas, câncer da próstata, câncer dos rins, linfoma não de Hodgkin, mieloma múltiplo, leucemia, câncer da mama, câncer de útero (não cervical), câncer do colo do  
10 útero e câncer do ovário.

Osteoartrite: o sobrepeso e a obesidade aumentam notavelmente o risco de OA especialmente do quadril e da rótula, que embora não tenham impacto sobre os números da mortalidade, causam dor e incapacidades graves, fazendo se  
15 deteriorar sensivelmente a qualidade de vida.

Outras patologias: o sobrepeso também provoca ou potencializa o aparecimento de diversas patologias, dentre elas: apnéias do sono, asma, cataratas, hipertrofia benigna da próstata, irregularidades menstruais, complicações da  
20 gravidez e depressão.

Impacto sobre a qualidade de vida: o paciente obeso é discriminado e rejeitado socialmente, tem dificuldade de conseguir um trabalho bem remunerado, suas apólices de seguro de vida e de saúde são mais caros, ele tem uma  
25 vitalidade menor e em muitos casos é objeto de zombaria e humilhação.

Os mecanismos delicados que regulam as oscilações do peso corporal envolvem praticamente todos os sistemas do organismo, mas existem dois centros de operações onde se  
30 gera e se processa a maior parte da informação: no

hipotálamo e no sistema gastrintestinal.

Regulação hipotalâmica: do pelo corporal na década passada se descobriram os principais neurotransmissores implicados na regulação hipotalâmica do apetite e o consumo energético corporal: neuropeptídeo Y (NPY) e proteína relacionada com agouti (AgRP) como sinais promotores do apetite (orexígenos) e indutores de redução no consumo calórico; e hormônio alfa estimulante dos melanócitos ( $\alpha$ -MSH) e transcritor relacionado com cocaína e anfetaminas (CART) como sinais inibidores de apetite (anorexígenos) e indutores de incrementos no consumo calórico.

Dois sítios cuja situação determinada e características neuro-anatômicas permitem que eles representem um papel crucial na regulação do peso corporal são o núcleo arqueado e a proeminência mediana do hipotálamo. Estes dois núcleos hipotalâmicos se encontram excluídos da barreira hemato-encefálica, o que os torna acessíveis a sinais que se deslocam na corrente circulatória e informam sobre as condições energéticas e metabólicas no resto do corpo.

Os neurônios do núcleo arqueado têm a maior concentração de receptores para leptina (uma proteína secretada pelo tecido adiposo que reduz o apetite e aumenta o consumo energético) em todo o sistema nervoso central (SNC).

Diversos tecidos envolvidos na homeostase energética produzem hormônios que têm receptores nos neurônios do núcleo arqueado e na proeminência mediana. Alguns destes hormônios são: insulina proveniente do pâncreas, leptina proveniente do tecido adiposo e Ghrelina proveniente do

estômago.

A união destes hormônios a seus receptores ocasiona nos neurônios do núcleo arqueado o disparo de um impulso nervoso que se desloca para o núcleo paraventricular do hipotálamo, onde se processam as avaliações. Os axônios destes neurônios do núcleo paraventricular se estendem aos neurônios endócrinos do hipotálamo, envolvidas na regulação dos principais eixos hormonais (tirotrópico, corticotrópico, somatotrópico, gonadotrópico) e aos neurônios dos núcleos reguladores do sistema simpático e o tronco cerebral.

Assim se gera uma resposta hormonal e metabólica de acordo com a inferior procedente do pâncreas, do tecido adiposo e do sistema gastrintestinal. A fome é uma sensação que tem muitos condicionantes psicológicos e comportamentais. O substrato para estes componentes da sensação de fome parece se encontrar nas fibras que partem do núcleo paraventricular na direção do córtex cerebral.

São interessantes as interações hipotalâmicas que participam na regulação do apetite e do consumo energético.

Uma pessoa obesa é aquela que tem um índice de massa corporal de 30 ou mais. Do ponto de vista clínico, a obesidade pode ser hipertrófica, hiperplástica e mórbida.

Obesidade Hipertrófica. Esta é própria do adulto; ela se caracteriza por uma grande quantidade de gordura nos adipócitos sem nenhum aumento no número de células de gordura. Estes pacientes tendem a ser esbeltos ou a manter o seu peso médio até os 30 ou 40 anos de idade, quando começam a ganhar peso. Este ganho pode estar associado com um desequilíbrio entre a ingestão calórica e sua

utilização. As pessoas com uma obesidade hipertrófica têm uma distribuição central de gordura; este problema tende a ser de tratamento mais fácil.

Obesidade hiperplástica. Esta corresponde a uma forma  
5 clínica de longa duração em que o número de adipócitos é maior, assim como a quantidade de gordura que contêm. Estes pacientes tendem a ser obesos desde crianças e a ter um ganho de peso constante durante a adolescência. Depois desta idade, o número de adipócitos se mantém constante  
10 durante toda a vida. Nesta forma de obesidade, a distribuição da gordura é central e periférica. O tratamento é consideravelmente mais difícil.

Obesidade mórbida. O termo obesidade mórbida qualifica as pessoas com mais de 100% do seu peso ideal. Dá-se essa  
15 denominação, pois costuma estar associado com situações perigosas e sérias para a vida, como a hipertensão, o diabetes e a aterosclerose.

Este tipo de obesidade aumentou de 6 a 12 vezes o risco de morte.

20 Em relação ao índice de massa corporal, pode-se dizer que o sobrepeso vai dos 25 aos 29,9 kg/m<sup>2</sup>, a obesidade leve de 30 a 31,9 kg/m<sup>2</sup>, a moderada dos 32 aos 34,9 kg/m<sup>2</sup> e a grave se encontra acima dos 35 kg/m<sup>2</sup>.

O objetivo principal de um tratamento deve ser a  
25 obtenção de um estado físico saudável e duradouro para tal é imprescindível o cumprimento estrito de normas dietéticas; ao se começar uma dieta, observa-se, geralmente durante os primeiros dias, uma queda brusca de peso por perda de gordura e água. Logo esta queda parece se  
30 estabilizar, produzindo no paciente uma grande sensação de

fracasso; por isso se deve manter um certo apoio psicológico, tanto profissional como familiar.

Podem ser abordadas 5 classes de terapia:

1. Mudanças alimentares
- 5      2. Mudanças físicas
3. Farmacoterapia.
4. Psicoterapia
5. Cirurgia

O tratamento complementar de uma dieta hipocalórica para se obter a perda de peso e a sua conservação, é a farmacoterapia, nosso interesse é o de revisar os inibidores da reabsorção de noradrenalina, dopamina e serotonina como a sibutramina em combinação com um aminoácido como a carnitina.

#### 15      SIBUTRAMINA

A sibutramina é absorvida rapidamente no trato digestivo, atingindo a concentração plasmática máxima [ $T_{\max}$ ] a 1,2 horas, e sofre um extenso metabolismo hepático de primeira etapa dando lugar aos metabólitos ativos M1 (mono-desmetil-sibutramina) e M2 (di-desmetil-sibutramina). Estes metabólitos atingem a  $T_{\max}$  entre as 3 e 4 horas depois da administração. A sibutramina e seus metabólitos M1 e M2 se distribuem amplamente no organismo e apresentam uma ligação extensa com as proteínas plasmáticas humanas (97, 94 e 94% respectivamente). A sibutramina é metabolizada no fígado, principalmente pela isoenzima 3A4 do citocromo P450 dando lugar aos metabólitos M1 e M2.

Estes metabólitos ativos são metabolizados posteriormente por hidroxilação e conjugação dando lugar aos metabólitos inativos M5 e M6. Logo que se administram

as doses terapêuticas de sibutramina marcada, observam-se as seguintes proporções plasmáticas: sibutramina inalterada 3%, metabólito M1 6%, M2 12%, M5 52% e M6 27%. As concentrações plasmáticas dos metabólitos M1 e M2 atingem o estado estável dentro de quatro dias de tratamento e sua vida média de eliminação é de 14 e 16 horas, respectivamente.

Aproximadamente 85% de uma dose única de sibutramina marcada são eliminados na urina e nas fezes em um período de 15 dias. A maior parte (77%) é eliminada na urina. Os metabólitos principais na urina são M5 e M6. A sibutramina e os metabólitos ativos M1 e M2 não são detectados na urina. Os alimentos diminuem as concentrações máximas dos metabólitos M1 e M2 e retardam suas  $T_{max}$ , mas não alteram suas AUC. Não se observaram diferenças farmacocinéticas clinicamente significativas relacionadas com o sexo ou a idade.

#### CARNITINA

A carnitina é um aminoácido utilizado para se reduzir o tamanho dos adipócitos (células graxas). Ajuda na redução do peso e melhora a resistência durante o exercício. Atua sinergicamente com a coenzima Q-10 para aumentar a produção de energia celular (ATP) e a resposta termogênica aos alimentos. A ingestão de 100 mg de Q-10 e 500 mg de carnitina 30 a 60 minutos antes das refeições com água ou um suco, em jejum, ou antes de fazer o esforço (1/2 hora antes no mínimo) fará com que as gorduras sejam utilizadas para produzir mais energia.

Resumindo, a terapia empregada no manejo da obesidade e do sobrepeso é múltipla, utilizando combinações

farmacêuticas com o objetivo de reduzir os índices de massa corporal, que se apresentam em pacientes obesos e com sobrepeso, no entanto o nosso interesse é utilizar combinações que produzam sinergia, com um mínimo de eventos adversos, e com este objetivo conduzimos testes com a nossa combinação de sibutramina-carnitina, com a finalidade de avaliar a sinergia, a eficácia nos índices de redução de massa corporal, assim como sua tolerância, avaliando eventos adversos, utilizando doses menores dos ingredientes.

#### DESCRIÇÃO SUCINTA DO INVENTO

A presente invenção descreve uma combinação farmacêutica que compreende uma combinação de substâncias inibidoras da reabsorção de noradrenalina, dopamina e serotonina com um aminoácido para o uso farmacológico da composição na obesidade e sobrepeso; a composição produz um produto de combinação com propriedades melhoradas e um efeito sinérgico.

A composição farmacêutica compreende a combinação sinérgica de um inibidor da reabsorção de noradrenalina, assim como de dopamina e de serotonina, é a sibutramina e/ou qualquer um de seus sais com um aminoácido conhecido como L-carnitina, tartarato de carnitina e/ou qualquer um de seus sais.

A nossa composição é caracterizada pelo fato do medicamento que requer uma dose menor é a L-carnitina, e cujo sal empregado é o tartarato de L-carnitina. Depois de muitos testes pode-se constatar que a sibutramina presente numa faixa de 10 a 15 mg por unidade de dosagem dava resultados muito bons.

Por outro lado pode se constatar que o tartarato de L-carnitina, quando se encontrava presente numa faixa de 300 a 600 mg por unidade de dosagem na composição dava resultados muito bons.

5        Em uma modalidade preferida, o tartarato de L-carnitina se encontra presente a uma concentração de 400 mg por unidade de dosagem, no entanto também se pode constatar que uma concentração de 500 mg por unidade de dosagem também é adequada.

10       Uma composição farmacêutica conforme a reivindicação 8 na qual o tartarato de L-carnitina se encontra presente a uma concentração de 600 mg por unidade de dosagem.

      Como parte do conceito inventivo pôde-se determinar que o uso das composições de sibutramina e carnitina é útil  
15 para o tratamento da obesidade e do sobrepeso

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

      De acordo com a presente invenção, realizamos a composição farmacológica que compreende uma combinação de substâncias inibidoras da reabsorção de noradrenalina,  
20 dopamina e serotonina conhecida como sibutramina combinadas com um aminoácido como a carnitina, combinação esta que produz um efeito sinérgico; com uma maior redução no tamanho dos adipócitos (células de gordura). E redução da ingestão calórica mediante o aumento da saciedade e aumento  
25 do consumo energético por aumento da termogênese que é mais bem tolerada e com menos efeitos adversos em pacientes com obesidade e/ou sobrepeso.

#### EXEMPLO 1

      Conduzimos um estudo de fase III, prospectivo, de  
30 duplo cego e aleatorizado. Incluíram-se no estudo 80

pacientes que satisfizeram os critérios de inclusão e firmaram o consentimento informado.

A aleatorização foi estratificada na proporção 1:1:1:1 em quatro grupos de tratamento. Grupo 1: 20 pacientes com  
5 obesidade leve IMC 30-31,9 kg/m<sup>2</sup>. Grupo 2: 20 pacientes com obesidade moderada 32-34,9 kg/m<sup>2</sup>. Grupo 3: 20 pacientes com obesidade grave IMC acima de 35 kg/m<sup>2</sup> e Grupo 4: pacientes com IMC de 27 kg/m<sup>2</sup> com fatores de risco associados (10 pacientes com diabetes, 6 pacientes com  
10 hipertensão arterial, e 4 pacientes com dislipidemia na ausência de diabetes e hipertensão). Incluíram-se pacientes com diagnóstico de obesidade leve, moderada, grave e com fatores de risco associados. Utilizaram-se regimes de tratamento análogos, cuja administração foi por via oral  
15 uma cápsula a cada 24 horas contendo 15 mg de sibutramina e 600 mg de carnitina.

#### RESULTADOS

Ingressaram no estudo 56 pacientes do sexo feminino e 24 do sexo masculino, e a média de idade foi de 36,2 anos.

20 Os 80 pacientes incluídos (100 %) completaram o estudo de investigação clínica de forma satisfatória, sendo somente relatados 2 eventos adversos sem gravidade (2,5 %), que foram leves e transitórios, não necessitando nem de terapia concomitante nem da suspensão da terapia do estudo,  
25 e que consistiam em dor abdominal.

Estabeleceu-se uma redução de IMC de 4 % e perda de peso média de 5,3 kg no fim do tratamento.

#### CONCLUSÕES

Devido à sua magnitude e importância é considerada no  
30 México como um problema de Saúde Pública como demonstra o

relatório da Encuesta Nacional de Salud 2000 (Pesquisa Nacional de Saúde 2000) que desde a idade precoce existe uma elevada prevalência de sobrepeso e obesidade, já que nos adolescentes se encontra 29 % de sobrepeso e obesidade e com referência aos adultos, em mulheres de 20-59 anos se obteve 36,1 % de sobrepeso e 28,1 % de obesidade, e nos homens do mesmo grupo etário 40,9 % de sobrepeso e 18,6 de obesidade. Sibutramina/carnitina demonstrou ser uma alternativa segura e eficaz na redução do IMC, e conta com um efeito sinérgico que produz um aumento do efeito de saciedade que produz o alimento em si, aumenta a termogênese; com uma ação previsível na redução de peso, e reduz o tamanho dos adipócitos, mantendo a perda de peso obtida e apresentando um perfil aceitável de efeitos colaterais.

#### EXEMPLO 2

Conduzimos um estudo aleatorizado, de duplo cego e cruzado com a finalidade de avaliar a eficácia e segurança da combinação sibutramina-carnitina em pacientes obesos e/ou com sobrepeso concomitante com dislipidemia. Incluíram-se no estudo 80 pacientes com IMC acima de 35 kg/m<sup>2</sup>, diagnosticados com obesidade grave, com alteração no perfil de lipídios com taxas de colesterol total superiores a 200 mg/dL.

Administrou-se sibutramina-carnitina em combinação durante um período de 4 semanas, e na forma posterior, sibutramina somente e carnitina somente, durante outras 4 semanas.

#### RESULTADOS

Observou-se uma redução estatisticamente significativa

do IMC quando se administrou a combinação sibutramina-carnitina em comparação com sibutramina somente, não havendo diferenças significativas quando se administrou a carnitina somente.

5        No tocante ao perfil de lipídios, foi observada uma franca redução progressiva dos níveis de colesterol e triglicerídeos em comparação com os relatados na consulta de admissão, quando se administrou sibutramina somente, embora se tenha observado, quando se empregou a combinação  
10    sibutramina-carnitina, um efeito sinérgico com uma redução rápida, com quedas consideravelmente maiores e uma ausência de eventos adversos.

#### CONCLUSÕES

15        A dislipidemia é uma condição freqüente co-mórbida da obesidade. As alterações benéficas observadas no perfil lipídico, quando se empregou a combinação de sibutramina-carnitina, são evidentes, associados com a perda de peso induzida como consequência de um efeito farmacológico direto, resulta em uma alternativa terapêutica excelente em  
20    pacientes com obesidade e sobrepeso, com uma tolerância excelente pela ausência de eventos adversos.

### REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica sinérgica caracterizada pelo fato de que compreende uma combinação sinérgica de um inibidor da reabsorção de noradrenalina, dopamina e serotonina em combinação com um aminoácido para o tratamento de obesidade e sobrepeso.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende a combinação sinérgica, em que o inibidor da reabsorção de noradrenalina, dopamina e serotonina é a sibutramina e/ou qualquer um de seus sais, com um aminoácido conhecido como L-carnitina, tartarato de carnitina e/ou qualquer um de seus sais.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que sua combinação de ingredientes reduz o índice de massa corporal (IMC), reduz o tamanho dos adipócitos (células de gordura), reduz a ingestão calórica mediante o aumento da saciedade e aumenta o consumo energético por aumentar a termogênese sem efeitos adversos.

4. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 3 e 4, caracterizada pelo fato de que o medicamento que exige uma dose menor é a L-carnitina.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que a L-carnitina se encontra na forma de tartarato de L-carnitina.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a sibutramina se encontra presente em uma faixa de 10 a 15 mg por unidade de dosagem.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o tartarato de L-carnitina se encontra presente numa faixa de 300 a 600 mg por unidade de dosagem.

5        8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o tartarato de L-carnitina se encontra presente numa concentração de 400 mg por unidade de dosagem.

10       9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o tartarato de L-carnitina se encontra presente a uma concentração de 500 mg por unidade de dosagem.

15       10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o tartarato de L-carnitina se encontra presente numa concentração de 600 mg por unidade de dosagem.

11. Uso da composição da reivindicação 2 caracterizado pelo fato de que é para o tratamento de obesidade e sobrepeso.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE, CONTÊM AS SUBSTÂNCIAS QUE  
INIBEM A REABSORÇÃO DA NORADRENALINA, DOPAMINA E DA  
SEROTONINA, QUE SÃO COMBINADOS COM UM AMINOÁCIDO PARA O  
TRATAMENTO DA OBESIDADE E DO EXCESSO DE PESO

5 A presente invenção está relacionada com a indústria  
farmacêutica em geral e com a indústria farmacêutica  
produtora de medicamentos para o controle da obesidade e do  
sobrepeso. Mais especificamente, trata-se de uma composição  
formada por uma substância inibidora da reabsorção de  
10 noradrenalina, dopamina e serotonina e por um aminoácido. A  
composição se caracteriza pelo fato de que a combinação ou  
associação consiste em uma substância selecionada inibidora  
da reabsorção de noradrenalina, dopamina e serotonina  
conhecida como sibutramina e em um aminoácido conhecido  
15 como L-carnitina, que produzem um produto de efeito  
sinérgico para o tratamento da obesidade e do sobrepeso com  
menos efeitos secundários.