



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

(21) **PI0806774-0 A2**

(22) Data de Depósito: 16/01/2008
(43) Data da Publicação: 13/09/2011
(RPI 2123)



(51) *Int.Cl.:*
C12N 15/09

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROME METABÓLICA

(30) **Prioridade Unionista:** 16/01/2007 US 60/885,212

(73) **Titular(es):** Ipintl, LLC

(72) **Inventor(es):** Chien-Hung Chen

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2008051123 de 16/01/2008

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/089212 de 24/07/2008

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROME METABÓLICA. A presente invenção refere-se a uma composição que inclui um primeiro agente, selecionado do grupo constituído por um inibidor da fosforilação oxidativa, um ionóforo e um ativador da proteína quinase ativada por adenosina 5-monofosfato (AMPK); um segundo agente que possui atividade anti-inflamatória; e um terceiro agente que possui atividade de serotonina.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROME METABÓLICA**".

Referência Cruzada a Pedido de Patente Relacionado

5 Este pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de Patente U.S. Provisional 60/885.212, depositado em 16 de janeiro de 2007, cujo conteúdo é aqui incorporado, em sua totalidade, por referência neste pedido de patente.

Antecedentes da Invenção

10 A síndrome metabólica é caracterizada por um grupo de fatores de risco metabólico, incluindo obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica (por exemplo, níveis altos de triglicerídeos, níveis baixos de colesterol HDL e níveis altos de colesterol LDL), hipertensão, resistência à insulina, estado pró-trombótico (por exemplo, níveis altos de inibidor 1 do ativador de fibrinogênio ou de plasminogênio) e estado pró-inflamatório (por exemplo, níveis
15 elevados de proteína C reativa). A síndrome metabólica tem se tornado cada vez mais comum nos Estados Unidos. Estima-se que mais de 50 milhões de americanos exibam esse distúrbio. Há necessidade pelo desenvolvimento de novos fármacos, que tratem efetivamente este distúrbio.

Sumário da Invenção

20 Esta invenção é fundamentada na descoberta inesperada de que uma combinação de certos fármacos conhecidos exibe efeitos sinérgicos no tratamento da síndrome metabólica e de várias outras doenças.

Em uma característica, a invenção descreve uma composição que inclui um primeiro agente que pode ser um inibidor da fosforilação oxidativa, um ionóforo ou um ativador da proteína quinase ativada por adenosina
25 5-monofosfato (AMPK), um segundo agente que possui atividade anti-inflamatória e um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina. O termo "inibidor da fosforilação oxidativa" refere-se a quaisquer agentes adequados que inibam a fosforilação oxidativa, tais como desacopladores da fosforilação oxidativa. Ionóforo é uma molécula solúvel em lipídeo
30 capaz de transportar um íon através da bicamada lipídica de membranas celulares; e ativador da AMPK é um agente que ativa a AMPK para que esta

fosforile seus substratos, por exemplo, acetil-CoA carboxilase e malonil-CoA descarboxilase. Exemplos do primeiro agente incluem metformina (por exemplo, cloreto de metformina), fenformina, buformina, efedrina, tiroxina, salicilanilida e ácido salicílico. O segundo agente pode ser qualquer composto anti-inflamatório adequado (por exemplo, compostos anti-inflamatórios não-esteroidais). Exemplos incluem aspirina, diclofenaco (por exemplo, diclofenaco potássico ou diclofenaco sódico), ibuprofeno (por exemplo, dexibuprofeno ou dexibuprofeno lisina), indometacina, acetaminofeno, nimessulida e um inibidor da COX-2 (por exemplo, inibidor de COX-2 à base de óxido nítrico). O terceiro agente pode ser um composto que possua ou mantenha ao menos uma atividade da serotonina e, quando utilizado em combinação com o primeiro e segundo agentes, trate efetivamente uma ou mais doenças visadas por esta invenção. Exemplos incluem serotonina (por exemplo, sulfato de serotonina, um complexo de sulfato serotonina-creatinina ou cloridrato de serotonina) e um inibidor da recaptação da serotonina. Uma composição preferida contém cloridrato de metformina, aspirina e um complexo de sulfato serotonina-creatinina. Os três agentes mencionados acima podem tratar as doenças visadas por meio de mecanismos biológicos diferentes daqueles descritos na mesma. Por exemplo, a metformina pode tratar uma doença visada (por exemplo, diabetes) por meio de um mecanismo diferente de inibição da fosforilação oxidativa ou ativação da AMPK.

Em outra característica, a invenção descreve uma composição consistindo essencialmente no primeiro agente que pode ser um inibidor da fosforilação oxidativa, um ionóforo ou um ativador da AMPK, um segundo agente que possui atividade anti-inflamatória e um terceiro agente que possui atividade de serotonina. O termo "consistindo essencialmente em", utilizado nesta exposição, restringe uma composição aos três agentes específicos e aquela que não afeta relevantemente suas características básicas e novas, ou seja, a eficácia no tratamento de uma doença visada descrita nesta exposição. Um exemplo desta composição é aquela que contém os três agentes mencionados acima e um veículo farmacêutica-

mente aceitável.

As composições descritas acima podem conter de 5-5.000 mg (por exemplo, 5-3.000 mg, 5-1.500 mg ou 5-1.000 mg) do primeiro agente, 1-5.000 mg (por exemplo, 1-3000 mg, 1-1.000 mg, 1-500 mg ou 1-100 mg) do
5 segundo agente e 0,1-1.000 mg (por exemplo, 0,1-100 mg, 0,1-50 mg ou 0,1-30 mg) do terceiro agente, ou em quantidades da mesma razão, conforme aquela calculada com base nos valores acima.

Em ainda outra característica, a invenção descreve um método para o tratamento de síndrome metabólica, doença de Parkinson ou síndrome
10 do ovário policístico. O método inclui a administração para um sujeito em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de uma ou mais entre as composições descritas acima. As doenças mencionadas acima incluem também seus distúrbios associados. Por exemplo, distúrbios associados à síndrome metabólica incluem aterosclerose, doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral, obesidade, diabetes, dislipidemia aterogênica (por
15 exemplo, níveis altos de triglicerídeos, níveis baixos de colesterol HDL e níveis altos de colesterol LDL), hipertensão, resistência à insulina, estado pró-trombótico (por exemplo, níveis altos de inibidor 1 do ativador de fibrinogênio ou plasminogênio) e estado pró-inflamatório (por exemplo, níveis elevados
20 de proteína C reativa).

O termo "tratar" ou "tratamento", utilizado nesta exposição, refere-se à administração de uma ou mais composições descritas acima para um sujeito que possui uma doença descrita acima, um sintoma ou predisposição para esta doença, objetivando conferir um efeito terapêutico, por exemplo, curar, aliviar, alterar, afetar, melhorar ou prevenir a doença, seu sintoma ou predisposição para a mesma.
25

A composição descrita acima pode ser em forma seca (por exemplo, em pó ou comprimido) ou em forma aquosa (por exemplo, líquido ou xarope). Pode ser um suplemento dietético ou fórmula farmacêutica (contendo um veículo farmacêuticamente aceitável). Pode ser também uma bebida
30 ou produto alimentício. Exemplos incluem chá (por exemplo, uma bebida feita de chá ou o conteúdo de um sachê de chá), refrigerantes, suco (por

exemplo, extrato de fruta e bebida de suco), leite, café, biscoitos, cereais, chocolates e petiscos.

O primeiro, o segundo e terceiros agentes descritos acima incluem compostos ativos, bem como seus sais, pró-fármacos e solvatos, quando aplicável. Um sal, por exemplo, pode ser formado entre um ânion e um grupo com carga positiva (por exemplo, amino) em um agente. Ânions adequados incluem cloreto, brometo, iodeto, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanossulfonato, trifluoroacetato, acetato, clorofenoxiacetato, malato, tosilato, tartarato, fumarato, glutamato, glucuronato, lactato, glutarato, benzoato, embonato, glicolato, pamoato, aspartato, paraclorofenoxiisobutirato, formato, succinato, ciclo-hexanocarboxilato, hexanoato, octonoato, decanoato, hexadecanoato, octodecanoato, benzenossulfonato, trimetoxibenzoato, paratoluenossulfonato, adamantanocarboxilato, glicoxilato, pirrolidonacarboxilato, naftalenossulfato, 1-glicosefosfato, sulfito, ditionato e maleato. Da mesma forma, um sal pode ser formado entre um cátion e um grupo com carga negativa (por exemplo, carboxilato) em um agente. Cátions adequados incluem íon de sódio, íon de potássio, íon de magnésio, íon de cálcio e um cátion amônio, tal como um íon de tetrametilamônio. Os agentes podem incluir também sais contendo átomos quaternários de nitrogênio. Exemplos de pró-fármacos incluem ésteres e outros derivados farmacologicamente aceitáveis, os quais, quando da administração a um sujeito, são capazes de fornecer compostos ativos. Solvato refere-se a um complexo formado entre um composto ativo e um solvente farmacologicamente aceitável. Exemplos de solventes farmacologicamente aceitáveis incluem água, etanol, isopropanol, acetato de etila, ácido acético e etanolamina.

No escopo desta invenção estão também incluídas uma ou mais composições acima para uso no tratamento de uma doença descrita acima, e o uso desta composição para a produção de um medicamento para o tratamento imediatamente precedente.

Os detalhes de uma ou mais concretizações da invenção são apresentados na descrição abaixo. Outras características, objetos e vantagens da invenção serão evidentes a partir da descrição e das reivindicações.

Descrição Detalhada da Invenção

Uma composição desta invenção pode incluir três agentes.

O primeiro agente pode incluir, além daqueles descritos acima, 4,6-dinitro-o-cresol, agentes de desacoplamento (por exemplo, UCP1, UCP2 ou UCP3), cianeto de carbonila de p-trifluormetoxifenilhidrazona, produtos do gene C5, dinitrofenol (por exemplo, 2,4-dinitrofenol), efraeptina (A23871), guanetidina, clorpromazina, amital, secobarbital, rotenona, progesterona, antimicina A, naftoquinona, 8-hidroxiquinolina, monóxido de carbono, cianetos, azidas (por exemplo, NaN_3), dicoumarin, bilirrubina, pigmento biliar, efedrina, sulfito de hidrogênio, tetraiodotironina, quercetina, 2,4-bis(p-cloroanilino)pirimidina, gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, oligomicina, cloreto de tributiltina, aurovertina, rutamicina, venturricidina, mercuriais, dicitclo-hexilcarbodi-imida, Dio-9, m-clorofenilhidrazona, mesoxalonitrila, ionomicina, ionóforos de cálcio (por exemplo, A23187, NMDA, CA 1001 ou eniatina B), compostos que aumentam a concentração de Ca^{2+} em mitocôndrias (por exemplo, atractilosídeo, ácido bongkréquico, tpsigargina, neurotransmissores de aminoácidos, glutamato, ácido N-metil-D-aspartático, carbacol, ionóforos, indutores de despolarização de potássio), apoptógenos (ou seja, compostos que induzem apoptose), valinomicina, gramicidina, nonactina, nigericina, lasalocida e monensina. O primeiro agente pode ser um ativador da AMPK (por exemplo, metformina ou fenformina, buformina, AICAR, tienopiridonas, resveratrol, nootkatona, tiazol ou adiponectina).

O segundo agente pode incluir fármacos anti-inflamatórios esteroidais e não-esteroidais. Exemplos de fármacos anti-inflamatórios esteroidais incluem glicocorticoides, hidrocortisona, cortisona, beclometasona, dipropionato, betametasona, dexametasona, prednisona, metilprednisolona, triancinolona, fluocinolona acetonida, fludrocortisona e propionato de beclometasona. Exemplos de fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (NA-SIDs) incluem A183827, ABT963, aceclofenaco, acemetacina, ácido acetil salicílico, AHR 10037, alclofenaco, alminoprofeno, ampiroxicam, "amtolmetin guacil", apazona, metil éster de aliprofeno, AU8001, benoxaprofeno, flufenamato de benzydamina, bermoprofeno, "bezpiperylon", BF388, BF389,

BIRL790, BMS347070, bronfenaco, ácido bulclórico, butifeno, BW755C, C53, C73, C85, carprofeno, CBS1108, celecoxib, CHF2003, clorobifenila, trissalicilato de colina e magnésio, CHX108, cimicoxib, cinoxicam, clidanaco, CLX1205, inibidores da COX-2, CP331, CS502, CS706, D1367, darbufelona, 5 deracoxib, dexcetoprofeno, DFP, DFU, diflunisal, DP155, DRF4367, E5110, E6087, eltenac, ER34122, esflurbiprofeno, etoricoxib, F025, etil felbinac, fenbufeno, fenclofenaco, ácido fenclozico, fenclozina, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, filenadol, flobufeno, florifenina, flossulide, metanossulfato de flubichina, ácido flufenâmico, fluprofeno, flurbiprofeno, FPL62064, FR122047, 10 FR123826, FR140423, FR188582, FS205397, furofenaco, GR253035, GW406381, HAI105, HAI106, HCT2035, HCT6015, HGP12, HN3392, HP977, HX0835, HYAL AT2101, ibufenaco, ibuproxam-beta-ciclodextrina, icodulinum, IDEA070, iguratimod, imrecoxib, indoprofeno, IP751, isoxepaco, isoxicam, KC764, cetoprofeno, L652343, L745337, L748731, L752860, 15 L761066, L768277, L776967, L783003, L784520, L791456, L804600, L818571, LAS33815, LAS34475, licofelona, LM 4108, lobuprofeno, lornoxicam, lumiracoxib, mabuprofeno, ácido meclofenâmico, meclofenamato sódico, ácido mefenâmico, meloxicam, mercaptoetilguanidina, mesoporfirina, metoxibutropato, mioprofeno, mofebutazona, mofezolaco, MX1094, nabu- 20 metona, naproxeno sódico, naproxeno sódico/metoclopramida, NCX1101, NCX284, NCX285, NCX4016, NCX4215, NCX530, ácido niflúmico, NSAIDs à base de óxido nítrico (NitroMed, Lexington, MA), nitrofenaco, nitroflubiprofeno, nitronaproxeno, NS398, óleo de ocimum sanctum, ONO3144, orpanoxina, oxaprozina, oxindanaco, oxpinaco, oxicodona/ibuprofeno, oxifenbuta- 25 zona, P10294, P54, P8892, pamicogrel, paracetamol, parecoxib, PD138387, PD145246, PD164387, pelubipirofen, pemedolaco, fenilbutazona, pirazolaco, piroxicam, piroxicam beta-ciclodextrina, pivalato de piroxicam, piroprofeno, pranoprofeno, resveratrol, R-cetopreno, R-cetorolaco, rofecoxib, RP66364, RU43526, RU54808, RWJ63556, SI9812, S2474, S33516, ácido salicilico, 30 lico, satigrel, SC236, SC57666, SC58125, SC58451, SFPP, SKF105809, SKF86002, salicilato sódico, sudoxicam, sulfassalazina, sulindaco, suprofe- no, SVT2016, T3788, TA60, talmetacina, talniflumato, tazofelona, tebufelona,

tenidap, tenoxicano, tepoxalina, ácido tiaprofênico, tilmacoxib, tilnoprofeno
 arbamel, tinoridina, tiopnac, tioxaprofeno, ácido tolfenâmico, tolmetina, triflu-
 sal, tropesina, TY10222, TY10246, TY10474, UR8962, ácido ursólico, valde-
 coxib, WAY120739, WY28342, WY41770, ximoprofeno, YS134, zaltoprofe-
 5 no, zidometacina e zomepiraco.

O terceiro agente inclui serotonina e seus equivalentes funcio-
 nais. Os equivalentes funcionais da serotonina incluem inibidores do trans-
 portador de serotonina (por exemplo, paroxetina, fluoxetina, fenfluramina,
 fluvoxamina, sertralina, imipramina e aqueles expostos no WO 03/00663),
 10 moduladores do receptor 2c de serotonina (por exemplo, BVT933, DP-
 CA37215, IK264, PNU22394, WAY161503, R-1065, YM348 e aqueles des-
 critos na Patente U.S. Nº 3.914.250, WO 01/66548, WO 02/10169, WO
 02/36596, WO 02/40456 e WO 02/40457, WO 02/44152, WO 02/48124, WO
 02/51844 e WO 03/033479), inibidores da recaptação da serotonina (por e-
 15 xemplo, compostos arilpirrolidinas, compostos de fenilpiperazinas, compos-
 tos de benzilpiperidinas, compostos de piperidinas, compostos de gama-
 carbolinas tricíclicas de duloxetina, compostos de pirazinoquinoxalinas,
 compostos de piridoindóis, compostos de piperidi-indóis, milnacipran, citalo-
 pram, sertralina, metabólito desmetilsertralina, norfluoxetina, citalopram me-
 20 tabólito desmetilcitalopram, escitalopram, d,1-fenfluramina, femoxetina, ifo-
 xetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina, tra-
 zodona, mirtazapina, fluoxetina, fluvoxamina, indalpina, indeloxazina, milna-
 cipran, paroxetina, sertralina, sibutramina, zimeldina, cloridrato de trazodona,
 dexfenfluramina e aqueles na Patente U.S. Nº 6.365.633, WO 01/27060 e
 25 WO 01/162341), inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (por
 exemplo, venlafaxina, metabólito O-desmetilvenlaxina, clomipramina e seu
 metabólito desmetilclomipramina), antagonistas do receptor 1A da serotoni-
 na (por exemplo, compostos de arilpiperazinas, derivados aza-heterocicli-
 metil de benzodioxanos heterocíclicos fundidos ou buspirona), antagonistas
 30 do receptor 2A da serotonina (por exemplo, MDL100907 e fananserina), an-
 tagonistas do receptor 2B ou 2C da serotonina (por exemplo, compostos pi-
 razino(aza)indóis ou compostos serotoninérgicos), antagonistas do receptor 6

da serotonina (por exemplo, compostos 5-halo-triptamina), antagonistas do receptor 7 da serotonina (por exemplo, compostos 5-halo-triptaminas ou quinolinas), antagonistas da dopamina de serotonina (por exemplo, olanzapina e ziperasidona), inibidores da recaptação de monoaminas (por exemplo, amidas), inibidores da piridazinona aldose redutase (por exemplo, compostos de piridazinonas), agentes serotoninérgicos, estimulantes de receptores da serotonina (por exemplo, mesilato ergoloide ou mesilato de pergolida), estimulantes da síntese de serotonina (por exemplo, vitamina B1, vitamina B3, vitamina B6, biotina, S-adenosilmetionina, ácido fólico, ácido ascórbico, magnésio, coenzima Q10 ou piracetam) ou agonistas da serotonina (por exemplo, fenfluramina).

Todos os compostos mencionados acima são fármacos conhecidos e de disponibilidade imediata para o público. Alguns destes podem ser adquiridos de empresas químicas como Sigma-Aldrich, St. Louis, MO. Regimes para administração destes compostos farmacêuticos são bem-conhecidos e, se necessário, podem ser facilmente re-estabelecidos. Doses eficazes variarão, conforme reconhecido por aqueles versados na técnica, dependendo do tipo ou grau da doença a ser tratada; o tamanho, peso, idade e sexo do sujeito; a via de administração; o excipiente utilizado e o possível concomitante com outro tratamento terapêutico. A dose diária das composições descritas acima pode ser de 5-5.000 mg (por exemplo, 10-2.500 mg ou 10-3.000 mg) do primeiro agente, 1-5.000 mg (por exemplo, 2-1.000 ou 2-3.000 mg) do segundo agente e de 0,1-1.000 mg (por exemplo, 1-50 mg) do terceiro agente.

Uma característica desta invenção descreve um método de administração de uma quantidade eficaz de uma ou mais entre as composições supramencionadas a um sujeito para tratamento de uma doença descrita acima. Este sujeito pode ser identificado por um profissional de saúde com base em resultados obtidos por qualquer método diagnóstico adequado. "Quantidade eficaz" refere-se à quantidade de uma ou mais composições descritas acima, exigida para conferir um efeito terapêutico sobre o sujeito tratado.

Para prática do método da presente invenção, uma ou mais das composições descritas acima podem ser administradas por via parenteral, oral, nasal, retal, tópica ou bucal. O termo "parenteral", conforme utilizado aqui, refere-se à injeção subcutânea, intracutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-arterial, intrasinovial, intra-esternal, intratecal, intralésional ou intracranina, bem como por qualquer técnica adequada de infusão.

Composição estéril injetável pode ser uma solução ou suspensão em diluente ou solvente não-tóxico adequado para via parenteral, tal como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão manitol, água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Ademais, óleos fixos são convencionalmente empregados como solvente ou meio de suspensão (por exemplo, mono- ou diglicerídeos sintéticos). Ácido graxo, como ácido oleico e seus derivados glicerídeos, são úteis no preparo de injetáveis, conforme são óleos naturais farmacologicamente aceitáveis, tais como óleo de oliva ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxietiladas. Estas soluções ou suspensões oleosas podem conter também álcool de cadeia longa diluente ou dispersante, carboximetilcelulose ou agentes dispersantes similares. Outros tensoativos comumente utilizados, tais como Tweens ou Spans ou outros agentes emulsificantes similares ou promotores de biodisponibilidade, comumente utilizados na fabricação de formas de dosagem sólidas, líquidas ou de outras farmacologicamente aceitáveis, podem ser também utilizados para a formulação.

Uma composição para administração oral pode ser qualquer forma de dosagem aceitável a via oral, incluindo cápsulas, comprimidos, emulsões e suspensões aquosas, dispersões e soluções. No caso de comprimidos, veículos comumente utilizados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, como setearato de magnésio, são também tipicamente adicionados. Para administração oral em forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho desidratado. Quando suspensões ou emulsões aquosas são administradas por via oral, o ingrediente ativo pode

estar em suspensão ou dissolvido em fase oleosa combinado a agentes emulsificantes ou de suspensão. Se desejado, certos agentes adoçantes, aromatizantes ou corantes podem ser adicionados.

5 Uma composição nasal em aerossol ou para inalação pode ser preparada de acordo com técnicas bem-conhecidas na técnica de formulação farmacêutica. Por exemplo, esta composição pode ser preparada em forma de solução em soro fisiológico, empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para intensificar a biodisponibilidade, fluorocarbonos e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersantes conhecidos na técnica.

Uma composição para administração tópica pode ser preparada em forma de pomada, gel, emplastro, emulsão, loção, espuma, creme de fase mista ou sistema de emulsão anfifílica (fase mista de óleo/água-água/óleo), lipossoma, transfersoma, pasta ou pó.

15 Qualquer uma entre as composições descritas acima pode ser administrada também na forma de supositórios para administração retal. Pode ser projetada também de modo que a composição seja liberada no intestino. Por exemplo, a composição está confinada em uma subunidade sólida ou compartimento de cápsula que possuem respectivamente uma matriz ou

20 parede ou sistema de fechamento compreendendo um polímero entérico que se dissolve ou dispersa no pH do intestino delgado ou grosso, havendo liberação da substância de fármaco no intestino. Polímeros adequados desse tipo foram descritos acima, por exemplo, com referência à Patente U.S. Nº 5.705.189.

25 O veículo na composição farmacêutica deverá ser "aceitável", no sentido de que é compatível com o ingrediente ativo da composição (e, de preferência, capaz de estabilizar o ingrediente ativo) e que não seja prejudicial para o sujeito a ser tratado. Um ou mais agentes solubilizantes podem ser utilizados como excipientes farmacêuticos para liberação de um

30 to ativo de tiofeno. Exemplos de outros veículos incluem óxido de silicone coloidal, estearato de magnésio, celulose, lauril sulfato de sódio e D&C Amarelo Nº 10.

As composições descritas acima podem ser classificadas preliminarmente quanto à sua eficácia para tratamento das doenças descritas acima por meio de ensaio *in vitro* e, em seguida, confirmada por experimentos com animais (Consultar os Exemplos 1-4 abaixo) e estudos clínicos. Outros métodos serão também evidentes para qualquer versado na técnica.

Os exemplos específicos abaixo deverão ser interpretados meramente como ilustrativos e não como limitação ao restante da descrição de forma alguma. Sem elaboração adicional, acredita-se que um versado na técnica possa, com base nesta descrição exposição, utilizar a presente invenção em sua medida mais completa. Todas as publicações citadas aqui são aqui incorporadas, em sua totalidade, por referência.

Exemplo 1: Ensaios *in vivo* sobre efeitos antiobesidade

Cada uma das 120 fêmeas de ratos Sprague-Dawley (SD) de oito semanas de vida e 100 ratos SD machos de oito semanas de vida foi alimentado com quantidade ilimitada por 14 dias. A ingestão alimentar e a alteração de peso de cada rato foram medidas diariamente. A taxa de conversão alimentar de cada rato foi calculada em seguida utilizando a seguinte equação:

$$R = 100 \times \Delta W / F_t \%$$

Nesta equação, R refere-se à taxa de conversão alimentar, ΔW refere-se à alteração de peso e F_t refere-se à ingestão alimentar diária. 88 ratos fêmeas e 77 ratos machos foram selecionados em seguida e designados para 11 grupos, cada grupo com 8 fêmeas e 7 machos. Cada uma das 10 composições seguintes em teste foi dissolvida em solução aquosa de glicose a 10% e administrada por via subcutânea a um grupo de ratos, diariamente, por 28 dias: (1) cloreto de metformina (a seguir referido como metformina) 15 mg/kg, (2) complexo de sulfato serotonina-creatinina, (3) aspirina 4 mg/kg, (4) serotonina 0,25 mg/kg + aspirina 4 mg/kg, (5) metformina 15 mg/kg + aspirina 4 mg/kg, (6) metformina 15 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, (7) metformina 5 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, (8) metformina 15 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, (9) metformina 45 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, e (10) sibutramina

2 mg/kg. Os ratos no 11º grupo não receberam administração de qualquer fármaco e foram utilizados como grupo de controle. Os resultados revelam que ratos administrados com uma combinação de metformina, aspirina e serotonina ganharam menos peso do que ratos administrados com cada ingrediente isolado ou qualquer combinação de dois ingredientes. Além disso, o ganho médio de peso dos ratos diminuiu à medida que a dose diária de metformina aumentou.

A ingestão alimentar total ao longo de 28 dias foi medida para todos os grupos. Os resultados revelam que a ingestão alimentar total dos grupos (1)-(10) foi substancialmente igual àquela do grupo de controle. Em outras palavras, as composições em teste não afetaram significativamente o apetite dos ratos.

A taxa de conversão alimentar foi calculada para todos os grupos. Os resultados revelam que ratos administrados com uma combinação de metformina, aspirina e serotonina puderam apresentar uma taxa de conversão alimentar muito mais baixa do que ratos administrados com cada ingrediente isolado ou qualquer combinação de dois ingredientes.

Exemplo 2: Ensaios *in vivo* sobre efeitos anti-hipertensivos

60 ratos SD machos (90-110 g) foram fornecidos pelo Guang Dong Medical Laboratorial Animal Center (FuoShan, Guang Dong, China). Após anestesia dos ratos, um grampo de prata em forma de U, com diâmetro interno de 0,2-0,25 mm, foi utilizado para estreitar a artéria renal. 40 ratos exibindo boa recuperação duas semanas após a cirurgia foram selecionados e designados para 5 grupos, cada grupo com 8 ratos. Cada uma das 4 composições em teste seguintes foi dissolvida em solução aquosa de glicose a 10% e administrada a um grupo de ratos, diariamente, por 9 semanas: (1) metformina 45 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, (2) metformina 15 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, (3) metformina 5 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, e (4) nitedipina 2 mg/kg. Os ratos no 5º grupo foram administrados somente com solução aquosa de glicose a 10% e utilizados como grupo de controle. As composições em teste foram administradas por via subcutânea, exceto por nitedipi-

na, administrada por perfusão gástrica. A pressão na artéria do rabo de cada rato foi medida no final da 5ª e da 9ª semana.

Os resultados revelam que a pressão arterial dos ratos no grupo (1), ao final de 5 e de 9 semanas, era significativamente menor do que a dos ratos no grupo de controle (ou seja, grupo (5)) e a do grupo no qual os ratos foram alimentados com nitedipina (ou seja, grupo (4)).

Exemplo 3: Ensaios *in vivo* sobre efeitos anti-hipertensivos agudos

Ratos com hipertensão renovascular foram preparados da forma como segue: um rato SD macho (90-110 g) foi anestesiado com pentobarbital sódico (45 mg/kg). Um grampo de prata em forma de U com diâmetro interno de 0,18 mm foi utilizado para estreitar a artéria renal. A pressão arterial do rato aumentou significativamente após 3-6 semanas e estabilizou após aproximadamente 8 semanas. Os ratos com pressão sistólica entre 180-240 mmHg foram utilizados nas etapas seguintes.

Os ratos preparados acima foram designados para 4 grupos. Cada uma das 3 composições em teste seguintes foram dissolvidas em solução aquosa de glicose a 10%: (1) metformina 45 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, (2) metformina 15 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, e (3) metformina 5 mg/kg + aspirina, 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg. Os ratos no 4º grupo foram administrados somente com solução de glicose a 10% e utilizados como grupo de controle. Cada rato foi anestesiado em seguida com pentobarbital sódico (45 mg/kg) e preso a uma placa. Um tubo foi inserido na traquéia para manter a respiração do rato. Outro tubo foi inserido, em seguida, na artéria do pescoço para medir a pressão arterial. A pressão arterial foi medida por um sistema BL-420E coletor e processador de sinalização biológica. Quando a pressão arterial na artéria do pescoço do rato estabilizou-se, uma composição em teste ou a solução aquosa de glicose a 10% foi administrada por via subcutânea na região abdominal. A pressão arterial na artéria do pescoço foi medida 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 e 240 minutos após a administração.

Os resultados revelam que a pressão arterial na artéria do pescoço dos ratos nos grupos (1) e (2) começou a diminuir em 15 minutos e a-

tingiu os níveis mais baixos em 120-150 minutos. Os valores médios da pressão arterial na artéria do pescoço foram até $29,7 \pm 5,2$ mmHg e $20,3 \pm 2,9$ mmHg mais baixos, respectivamente, comparados àqueles medidos antes da administração da composição em teste. A pressão arterial na artéria do pescoço não retornou ao nível observado da administração, mesmo após 4 horas. Os resultados revelam também que a composição em teste não afetou significativamente a frequência cardíaca dos ratos.

Exemplo 4: Ensaio *in vivo* sobre efeitos redutores de níveis de glicose sanguínea

Ratos Sprague-Dawley (SD) machos (180-210 g) foram injetados, por via intraperitoneal, com estreptozocina (50 mg/kg) para indução de diabetes tipo 2. Ratos com níveis de glicose sanguínea acima de 17 mmol/l, após a injeção, foram designados aleatoriamente para cinco grupos, cada um incluindo 10 ratos. Os ratos em cada um dos cinco grupos foram tratados em seguida com as três composições em teste descritas no Exemplo 3 acima, ou seja, metformina 45 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg (dose alta), metformina 15 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, (dose média) e metformina 5 mg/kg + aspirina 4 mg/kg + serotonina 0,25 mg/kg, (dose baixa); metformina isolada na dose de 0,135 g/kg (metformina); e um controle de veículo (controle). 10 ratos SD machos normais, servindo como controles normais, foram submetidos ao mesmo tratamento.

O nível de glicose sanguínea de cada rato tratado foi medido antes do tratamento e 3 horas, 6 horas, 3 dias, 7 dias, 14 dias e 21 dias após o tratamento. Os resultados assim obtidos demonstram que as três composições em teste diminuíram significativamente os níveis de glicose sanguínea nos ratos diabéticos tipo 2.

Outras Concretizações

Todas as características descritas neste relatório descritivo podem ser combinadas em qualquer combinação. Cada apresentação descrita neste relatório descritivo pode ser substituída por uma característica alternativa servindo para a mesma finalidade, equivalente ou similar. Portanto, a não ser se expressamente declarado de outra forma, cada característica

descrita é somente um exemplo de uma série genérica de característica e-
quivalentes ou similares.

A partir da descrição acima, um versado na técnica é capaz de
averiguar as características essenciais da presente invenção e, sem se afas-
5 tar do espírito e escopo da mesma, pode efetuar várias alterações e modifi-
cações da invenção, de modo a adaptar a mesma para diversos usos e con-
dições. Por conseguinte, outras concretizações estão incluídas também no
escopo das reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição compreendendo:

um primeiro agente selecionado do grupo constituído por um inibidor da fosforilação oxidativa, um ionóforo e um ativador da proteína quinase ativada por adenosina 5-monofosfato (AMPK);

um segundo agente com atividade anti-inflamatória; e

um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o primeiro agente é metformina, fenformina, efedrina, tiroxina, salicilanilida ou ácido salicílico.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que o primeiro agente é cloridrato de metformina.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o segundo agente é um composto anti-inflamatório não-esteroidal.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o segundo agente é aspirina, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, acetaminofeno, nimessulida ou um inibidor da COX-2.

6. Composição de acordo com a reivindicação 5, em que o segundo agente é aspirina.

7. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o terceiro agente é serotonina ou um inibidor da recaptação da serotonina.

8. Composição de acordo com a reivindicação 7, em que o terceiro agente é sulfato de serotonina, um complexo de sulfato serotonina-creatinina ou cloridrato de serotonina.

9. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a composição contém 5-5.000 mg do primeiro agente, 1-5.000 mg do segundo agente e 0,1-1000 mg do terceiro agente; ou em quantidades da mesma razão.

10. Composição de acordo com a reivindicação 9, em que a composição contém 5-1.500 mg do primeiro agente, 1-1.000 mg do segundo agente e 0,1-100 mg do terceiro agente; ou em quantidades da mesma razão.

11. Composição de acordo com a reivindicação 10, em que a composição contém 5-1.000 mg do primeiro agente, 1-500 mg do segundo agente e 0,1-50 mg do terceiro agente; ou em quantidades da mesma razão.

5 12. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a composição contém cloridrato de metformina, aspirina e um complexo de sulfato serotonina-creatinina.

10 13. Composição de acordo com a reivindicação 12, em que a composição contém 5-5.000 mg de cloridrato de metformina, 1-5.000 mg de aspirina e 0,1-1.000 mg do complexo de sulfato serotonina-creatinina; ou em quantidades da mesma razão.

14. Composição de acordo com a reivindicação 13, em que a composição contém 5-1.500 mg de cloridrato de metformina, 1-1.000 mg de aspirina e 0,1-100 mg do complexo de sulfato serotonina-creatinina; ou em quantidades da mesma razão

15 15. Composição de acordo com a reivindicação 14, em que a composição contém 5-1.000 mg de cloridrato de metformina, 1-500 mg de aspirina e 0,1-50 mg da composição contêm o primeiro, segundo e terceiro agentes em quantidades da mesma razão.

20 16. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a composição compreende ainda um veículo farmaceuticamente aceitável.

17. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a composição consiste essencialmente no primeiro, segundo e terceiro agentes.

18. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o primeiro agente é um ativador da AMPK.

25 19. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que a composição consiste essencialmente no primeiro, segundo e terceiro agentes.

30 20. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que o ativador da AMPK é selecionado do grupo constituído por metformina, fenformina, buformina, AICAR, tienopiridonas, resveratrol, nootkatona, tiazol e adiponectina.

21. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o primeiro agente é um inibidor da fosforilação oxidativa ou ionóforo.

22. Composição compreendendo:

um primeiro agente selecionado do grupo constituído por metformina, fenformina, buformina, efedrina, tiroxina, salicilanilida e ácido salicílico;

5 um segundo agente que possui atividade anti-inflamatória; e
um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina.

23. Composição de acordo com a reivindicação 22, em que o primeiro agente é metformina, cloridrato ou fenformina.

24. Composição de acordo com a reivindicação 22, em que o
10 segundo agente é um composto anti-inflamatório não-esteroidal.

25. Composição de acordo com a reivindicação 22, em que o segundo agente é aspirina ou um inibidor da COX-2.

26. Composição de acordo com a reivindicação 22, em que o
15 terceiro agente é sulfato de serotonina, um complexo de sulfato serotonina-creatinina ou cloridrato de serotonina.

27. Composição de acordo com a reivindicação 22, em que a composição contém metformina, cloridrato, aspirina e um complexo de sulfato serotonina-creatinina.

28. Composição de acordo com a reivindicação 22, em que a
20 composição consiste essencialmente no primeiro, segundo e terceiro agentes.

29. Método para tratamento de síndrome metabólica, compreendendo a administração para um sujeito em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de uma composição contendo um primeiro agente selecionado do grupo constituído por um inibidor da fosforilação oxidativa, um
25 ionóforo e um ativador da AMPK; um segundo agente que possui atividade anti-inflamatória; e um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina.

30. Método de acordo com a reivindicação 29, em que a composição consiste essencialmente no primeiro, segundo e terceiro agentes.

31. Método de acordo com a reivindicação 29, em que o primeiro agente é um ativador da AMPK.

32. Método de acordo com a reivindicação 29, em que o primeiro agente é um inibidor da fosforilação oxidativa ou ionóforo.

33. Método para tratamento de obesidade, compreendendo a administração para um sujeito em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de uma composição contendo um primeiro agente selecionado do grupo constituído por um inibidor da fosforilação oxidativa, um ionóforo e um ativador da AMPK; um segundo agente que possui atividade anti-inflamatória; e um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina

34. Método de acordo com a reivindicação 33, em que a composição consiste essencialmente no primeiro, segundo e terceiro agentes.

35. Método de acordo com a reivindicação 33, em que o primeiro agente é um ativador da AMPK.

36. Método de acordo com a reivindicação 33, em que o primeiro agente é um inibidor da fosforilação oxidativa ou ionóforo.

37. Método para tratamento de hipertensão, compreendendo a administração para um sujeito em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de uma composição contendo um primeiro agente selecionado do grupo constituído por um inibidor da fosforilação oxidativa, um ionóforo e um ativador da AMPK; um segundo agente que possui atividade anti-inflamatória; e um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina.

38. Método de acordo com a reivindicação 37, em que a composição consiste essencialmente no primeiro, segundo e terceiro agentes.

39. Método de acordo com a reivindicação 37, em que o primeiro agente é um ativador da AMPK.

40. Método de acordo com a reivindicação 37, em que o primeiro agente é um inibidor da fosforilação oxidativa ou ionóforo.

41. Método para tratamento de diabetes, compreendendo a administração para um sujeito em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de uma composição contendo um primeiro agente selecionado do grupo constituído por um inibidor da fosforilação oxidativa, um ionóforo e um ativador da AMPK; um segundo agente que possui atividade anti-inflamatória; e um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina

42. Método de acordo com a reivindicação 41, em que a composição consiste essencialmente no primeiro, segundo e terceiro agentes.

43. Método de acordo com a reivindicação 41, em que o primeiro agente é um ativador da AMPK.

5 44. Método de acordo com a reivindicação 41, em que o primeiro agente é um inibidor da fosforilação oxidativa ou ionóforo.

45. Método para tratamento de doença de Parkinson, compreendendo a administração para um sujeito em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de uma composição contendo um primeiro agente selecionado do grupo constituído por um inibidor da fosforilação oxidativa, um ionóforo e um ativador da AMPK; um segundo agente que possui atividade anti-inflamatória; e um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina.

10

46. Método de acordo com a reivindicação 45, em que a composição consiste essencialmente no primeiro, segundo e terceiro agentes.

15

47. Método de acordo com a reivindicação 45, em que o primeiro agente é um ativador da AMPK.

48. Método de acordo com a reivindicação 45, em que o primeiro agente é um inibidor da fosforilação oxidativa ou ionóforo.

20 49. Método para tratamento de síndrome do ovário policístico, compreendendo a administração para um sujeito em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de uma composição contendo um primeiro agente selecionado do grupo constituído por um inibidor da fosforilação oxidativa, um ionóforo e um ativador da AMPK; um segundo agente que possui atividade anti-inflamatória; e um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina.

25

50. Método de acordo com a reivindicação 49, em que a composição consiste essencialmente no primeiro, segundo e terceiro agentes.

30 51. Método de acordo com a reivindicação 49, em que o primeiro agente é um ativador da AMPK.

52. Método de acordo com a reivindicação 49, em que o primeiro agente é um inibidor da fosforilação oxidativa ou ionóforo.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROME METABÓLICA"**.

- 5 A presente invenção refere-se a uma composição que inclui um primeiro agente, selecionado do grupo constituído por um inibidor da fosforilação oxidativa, um ionóforo e um ativador da proteína quinase ativada por adenosina 5-monofosfato (AMPK); um segundo agente que possui atividade anti-inflamatória; e um terceiro agente que possui atividade de serotonina.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROME METABÓLICA E SEUS USOS".

Referência Cruzada a Pedido de Patente Relacionado

5 Este pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de Patente U.S. Provisional 60/885.212, depositado em 16 de janeiro de 2007, cujo conteúdo é aqui incorporado, em sua totalidade, por referência neste pedido de patente.

Antecedentes da Invenção

10 A síndrome metabólica é caracterizada por um grupo de fatores de risco metabólico, incluindo obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica (por exemplo, níveis altos de triglicerídeos, níveis baixos de colesterol HDL e níveis altos de colesterol LDL), hipertensão, resistência à insulina, estado pró-trombótico (por exemplo, níveis altos de inibidor 1 do ativador de fibrinogênio ou de plasminogênio) e estado pró-inflamatório (por exemplo, níveis elevados de proteína C reativa). A síndrome metabólica tem se tornado cada vez mais comum nos Estados Unidos. Estima-se que mais de 50 milhões de americanos exibam esse distúrbio. Há necessidade pelo desenvolvimento de novos fármacos, que tratem efetivamente este distúrbio.

20 Sumário da Invenção

Esta invenção é fundamentada na descoberta inesperada de que uma combinação de certos fármacos conhecidos exibe efeitos sinérgicos no tratamento da síndrome metabólica e de várias outras doenças.

25 Em uma característica, a invenção descreve uma composição que inclui um primeiro agente que pode ser um inibidor da fosforilação oxidativa, um ionóforo ou um ativador da proteína quinase ativada por adenosina 5-monofosfato (AMPK), um segundo agente que possui atividade anti-inflamatória e um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina. O termo "inibidor da fosforilação oxidativa" refere-se a quaisquer agentes adequados que inibam a fosforilação oxidativa, tais como desacopladores da fosforilação oxidativa. Ionóforo é uma molécula solúvel

30

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende:

um primeiro agente selecionado a partir do grupo compreendendo inibidores da fosforilação oxidativa, ionóforos e ativadores da proteína

5 quinase ativada por adenosina 5-monofosfato (AMPK);

um segundo agente que possui atividade anti-inflamatória; e

um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina e é selecionado a partir do grupo compreendendo:

(1) um inibidor do transportador de serotonina;

10 (2) um modulador do receptor 2c de serotonina;

(3) um inibidor da recaptção da serotonina;

(4) um inibidor da recaptção da serotonina e noradrenalina;

(5) um antagonista do receptor 1A da serotonina;

(6) um antagonista da dopamina de serotonina;

15 (7) um inibidor da recaptção de monoamina;

(8) um inibidor da piridazinona aldose redutase;

(9) um agente serotoninérgico;

(10) um agente serotoninérgico, estimulante de receptor da serotonina;

e

20 (11) um agonista da serotonina.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o primeiro agente é metformina, fenformina, buformina, efedrina, tiroxina, salicilanilida ou ácido salicílico.

25 3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o primeiro agente é cloridrato de metformina ou fenformina.

4. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o primeiro agente é cloridrato de metformina.

30 5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o segundo agente é um composto anti-inflamatório não-esteroidal.

6. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o segundo agente é aspirina, diclofenaco, ibuprofeno, indo-

metacina, acetaminofeno, nimessulida ou um inibidor da COX-2.

7. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o segundo agente é aspirina ou celecoxib.

5 8. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o terceiro agente é serotonina ou um inibidor da recaptação da serotonina.

9. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o terceiro agente é sulfato de serotonina, um complexo de sulfato serotonina-creatinina, ou cloridrato de serotonina.

10 10. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende 5 a 5.000 mg do primeiro agente, 1 a 5.000 mg do segundo agente e 0,1 a 1000 mg do terceiro agente; ou em quantidades da mesma razão.

11. Composição de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que compreende 5 a 1.500 mg do primeiro agente, 1 a 1.000 mg do segundo agente e 0,1 a 100 mg do terceiro agente; ou em quantidades da mesma razão.

12. Composição de acordo com a reivindicação 11, em que compreende 5 a 1.000 mg do primeiro agente, 1 a 500 mg do segundo agente e 0,1 a 50 mg do terceiro agente; ou em quantidades da mesma razão.

13. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende cloridrato de metformina, aspirina e um complexo de sulfato serotonina-creatinina.

14. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que compreende 5 a 5.000 mg de cloridrato de metformina, 1 a 5.000 mg de aspirina e 0,1 a 1.000 mg do complexo de sulfato serotonina-creatinina; ou em quantidades da mesma razão.

15. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que compreende 5 a 1.500 mg de cloridrato de metformina, 1 a 1.000 mg de aspirina e 0,1 a 100 mg do complexo de sulfato serotonina-creatinina; ou em quantidades da mesma razão

16. Composição de acordo com a reivindicação 15, caracteriza-

do pelo fato de que compreende 5 a 1.000 mg de cloridrato de metformina, 1 a 500 mg de aspirina, e 0,1 a 50 mg da composição contém o primeiro, segundo e terceiro agentes em quantidades da mesma razão.

5 17. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um veículo farmaceuticamente aceitável.

18. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende essencialmente primeiro, segundo e terceiro agentes.

10 19. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o primeiro agente é um ativador da AMPK.

20. Composição de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que compreende essencialmente primeiro, segundo e terceiro agentes.

15 21. Composição de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o ativador da AMPK é selecionado a partir do grupo compreendendo: metformina, fenformina, buformina, AICAR, tienopiridonas, resveratrol, nootkatona, tiazol e adiponectina.

20 22. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o primeiro agente é um inibidor da fosforilação oxidativa ou ionóforo.

23. Composição de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o segundo agente é um composto anti-inflamatório não-esteroidal.

25 24. Composição de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que o segundo agente é aspirina ou um inibidor da COX-2.

25. Composição de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o terceiro agente é sulfato de serotonina, um complexo de sulfato serotonina-creatinina ou cloridrato de serotonina.

30 26. Composição de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que compreende metformina, cloridrato, aspirina e um complexo de sulfato serotonina-creatinina.

27. Composição de acordo com a reivindicação 19, caracteriza-

da pelo fato de que compreende essencialmente primeiro, segundo e terceiro agentes.

28. Uso de uma composição, como definida na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de síndrome metabólica, obesidade, hipertensão, diabetes, doença de Parkinson e/ou síndrome do ovário policístico.

29. Uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a composição compreende essencialmente primeiro, segundo e terceiro agentes.

30. Uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o primeiro agente é um ativador da AMPK.

31. Uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o primeiro agente é um inibidor da fosforilação oxidativa ou ionóforo.

32. Invenção, caracterizada pelo fato de ser em qualquer uma de suas concretizações ou categoria de reivindicações conforme inicialmente definida no texto do pedido inicialmente depositado ou nos exemplos ilustrativos aqui apresentados.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE SÍNDROME METABÓLICA E SEUS USOS"**.

5 A presente invenção refere-se a uma composição que inclui um primeiro agente, selecionado do grupo constituído por um inibidor da fosforilação oxidativa, um ionóforo e um ativador da proteína quinase ativada por adenosina 5-monofosfato (AMPK); um segundo agente que possui atividade anti-inflamatória; e um terceiro agente que possui atividade de serotonina.