(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 422 877**

(21) Número de solicitud: 201390069

(51) Int. CI.:

A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
C07C 39/21 (2006.01)
C07D 305/12 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(12) PATENTE DE INVENCIÓN B1

(22) Fecha de presentación:

16.12.2011

(30) Prioridad:

21.12.2010 MX MX/a/2010/014484

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

16.09.2013

(88) Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:
26.09.2013

Fecha de la concesión:

10.07.2014

(45) Fecha de publicación de la concesión:

17.07.2014

(73) Titular/es:

LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V. (100.0%)
Andres Bello 45-10 Col. Chapultepec Polanco 11560 MEXICO D.F. MX

(72) Inventor/es:

SENOSIAIN PELÁEZ, Juan Pablo ;
BARRANCO HERNÁNDEZ, Gustavo y
GARCÍA SALGADO LÓPEZ, Raúl

(74) Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

(54) Título: **COMBINACIÓN Y COMPOSICIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD**

(57) Resumen:
Combinación y composición para el tratamiento de obesidad.
La presente invención tiene su aplicación en el campo farmacéutico, especialmente en el de combinación y composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la lipasa y una fitoalexina y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables; la presente invención también se relaciona con el proceso de fabricación de composiciones que contienen la combinación y el uso de dicha composición en el tratamiento de padecimientos de sobrepeso, obesidad y problemas de salud relacionados.

ES 2 422 877 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Combinación y composición para el tratamiento de obesidad.

CAMPO TECNICO

La presente invención tiene su aplicación en el campo farmacéutico, especialmente en el campo de las combinaciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la lipasa, una fitoalexina y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. La presente invención también se relaciona con un proceso para la fabricación de la composición farmacéutica y al uso de dicha composición para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de padecimientos de sobrepeso, obesidad y problemas de salud relacionados.

Antecedentes de la invención

La Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte que en el mundo hay más de 1,600 millones de personas con sobrepeso y que esta cifra aumenta de forma exponencial. De acuerdo también con la OMS, el número de personas con obesidad asciende a más de 700 millones.

Anteriormente, se consideraba que el sobrepeso o la obesidad eran problemas que sólo afectaban a los países ricos pero las estimaciones de la OMS muestran que el sobrepeso y la obesidad están aumentando de forma exponencial en los países de bajos y medianos ingresos. Esto se debe a varios factores como el cambio generalizado de la dieta hacia un aumento del consumo de calorías, grasas, sales y azúcares, la tendencia a la disminución de la actividad física ocasionada por el carácter sedentario del trabajo actual, el cambio de los medios de transporte y la creciente urbanización.

En México, según datos oficiales, el 70% de los adultos padece sobrepeso y lo que es peor aún, ese mismo porcentaje se registra en los niños de entre 5 y 11 años (4.5 millones de menores). La atención de personas que sufren de obesidad en México ha crecido considerablemente en los últimos años, en más del 60% desde el año 2000, triplicando el porcentaje desde 1980.

La obesidad es una enfermedad crónica y degenerativa. En adultos, el sobrepeso y la obesidad promueven el desarrollo de enfermedades tales como la hipertensión, diabetes mellitus, gota, accidente vascular cerebral, enfermedades cardiacas y otras más. Algunas investigaciones científicas aseguran que la obesidad infantil actual provocará en los años venideros un mayor crecimiento de la población de adultos jóvenes con diabetes mellitus, hipertensión, hiperlipidemias y otros muchos problemas relacionados con el exceso de grasa corporal y la vida sedentaria.

En el caso de enfermedades cardiovasculares, se ha observado que el riesgo de desarrollar enfermedad cardiaca coronaria se incrementa en un 20% en personas con sobrepeso y un 50% en personas con obesidad.

El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 aumenta en un 20% en personas con sobrepeso u obesas.

Por otro lado, un índice de masa corporal (IMC normal 18.5-24.9) igual o superior a 25 se asocia con un mayor riesgo de sufrir fracturas de huesos y de cadera.

En comparación con los individuos de peso normal, aquellos con sobrepeso y obesos tienen un mayor riesgo de desarrollar asma y enfermedades renales.

En la actualidad existen diferentes medicamentos y remedios para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad, sin embargo, a la fecha, sigue existiendo la necesidad de medicamentos que permitan una pérdida de peso en poco tiempo y sin efectos colaterales que puedan poner en riesgo la salud del paciente.

Inicialmente, la principal terapia que se debe considerar es la mejora en los hábitos del paciente es decir, incrementar el ejercicio y llevar una dieta adecuada. Sin embargo, cuando el problema de obesidad no se resuelve por esta vía se requiere de un tratamiento farmacológico. La mayoría de los fármacos para el tratamiento de la obesidad actúan disminuyendo la ingestión de alimento por un mecanismo de supresión del apetito. Dichos fármacos actúan a nivel de sistema nervioso central (SNC) y tienen un efecto anorexigénico. Por tal motivo no se recomienda su uso en tratamientos a largo plazo.

Según el consenso internacional, el uso de fármacos en obesidad se justifica cuando fracasa el tratamiento con dieta, ejercicio y manejo conductual en pacientes con IMC >30 kg/m^2 (obesidad) o con IMC >25 kg/m^2 (sobrepeso) y comorbilidades de relevancia médica (diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, artropatía, etc.).

De acuerdo con el campo de la invención, las características ideales de un fármaco para el tratamiento de la obesidad son:

1. Reducción demostrada en peso y enfermedades asociadas.

2. Efectos secundarios tolerables o transitorios.

3. Sin reacciones adversas mayores después de años de uso.

4. Eficacia mantenida a largo plazo.

5. Sin propiedades adictivas.

6. Mecanismo(s) de acción conocido(s).

7. Costo razonable

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la obesidad se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción tal como se describe a continuación:

- Inhibidores del apetito o estimulantes de saciedad.
- Adrenérgicos: Dietilpropión, Mazindol, Fentermina, Efedrina.
- Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina: Fluoxetina, Sertralina.
- Acción dual (adrenérgico-serotoninérgico): Sibutramina.
- Inhibidores del receptor 1 de endocanabinoides: Rimonabant.
- Termogénicos-lipolíticos: Efedrina/Cafeína
- Inhibidor de absorción de grasa o inhibidor de enzima lipasa: Orlistat.
- Productos Naturales: Resveratrol.

El agente activo orlistat pertenece al grupo de inhibidores de la enzima lipasa. Este compuesto es un sólido ceroso blanco a blanquecino, fácilmente soluble en cloroformo, insoluble en agua, con un punto de fusión entre 40°C-48°C.

El orlistat disminuye la absorción de grasa mediante la inhibición de la actividad de la lipasa pancreática evitando el desdoblamiento de las grasas en sus componentes más sencillos, provocando que estas sean eliminadas sin absorberse. Este compuesto ejerce su actividad terapéutica en el lumen del estómago y en el intestino delgado, formando una unión covalente con la serina en el sitio activo de las lipasas gástricas y pancreáticas.

El orlistat se administra vía oral en dosis no mayores a 360 mg por día toda vez que dosis mayores no tienen un efecto terapéutico. Dependiendo del paciente, se pueden administrar diferentes dosis que pueden ser desde 30 mg, 60 mg, 120 mg y hasta 240 mg. Diferentes publicaciones médicas mencionan que la dosis habitual es la administración de 120 mg tres veces al día.

En pacientes obesos con diabetes tipo 2, el orlistat se usa en la reducción de peso, y en consecuencia, ayuda a un mejor control glucémico y atenúa los incrementos posprandiales de triglicéridos, colesterol y ácidos grasos libres. El orlistat proporciona un control adicional cuando se administra en combinación con agentes antidiabéticos como metformina, sulfonilureas y/o insulina.

En voluntarios con pesos normales y obesos, la exposición sistémica a orlistat es mínima. Las concentraciones plasmáticas de orlistat intacto fueron prácticamente indetectables (<5 ng/ml) después de la administración única de 360 mg. En general, las concentraciones en plasma son extremadamente bajas (<10 ng/ml o 0.02 µM), sin evidencia de acumulación. Los estudios realizados en personas con pesos normales u obesos han demostrado que la excreción fecal del fármaco no absorbido fue la principal vía de eliminación. Aproximadamente, el 97% de la dosis administrada fue excretada en heces y el 83% de esa fue orlistat inalterado.

Las reacciones adversas con orlistat son en gran parte de naturaleza gastrointestinal y están relacionadas al efecto farmacológico del fármaco en la disminución del 30% de la absorción de la grasa ingerida. Los eventos comúnmente observados son manchas de grasa, flatulencia y secreción, urgencia fecal, heces con grasa/aceite, evacuación aceitosa, incremento en la defecación e incontinencia fecal. Se ha observado una mayor incidencia de estos efectos a mayor contenido de grasa en la dieta.

De igual manera, se ha determinado un decremento en la absorción de la vitamina D, E y β-caroteno cuando se administran conjuntamente con orlistat, pero los niveles séricos de dichas vitaminas permanecieron dentro de los límites normales.

Ahora bien, el resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) es una fitoalexina presente en las uvas y en productos derivados como vino, y en otros alimentos como ostras, maní (cacahuete) y nueces. Es un potente antioxidante, polifenólico, con fórmula molecular $C_{14}H_{12}O_3$ y peso molecular 228.24. Es un polvo blanco amarillento, no higroscópico, insoluble en agua, soluble en alcohol y metanol, insoluble en ácido clorhídrico al 10% y fotosensible. Se encuentra en la naturaleza en forma de isómero cis- y trans, siendo la forma más habitual el trans-resveratrol presente en la piel de la uva.

Aún no está definido el mecanismo de acción de este agente activo aunque algunas publicaciones mencionan que es capaz de estimular la familia de genes SIRT1, que codifican las sirtuinas (histonas deacetilasas NAD-dependientes), poniendo en marcha los procesos metabólicos relacionados con la duración de la vida, que son los mismos que se desencadenan con regímenes hipocalóricos, mimetizando por ello la restricción calórica. Así, se asume que una dieta baja en calorías y carbohidratos es capaz de alargar la vida. El resveratrol es capaz de inhibir varias enzimas antiinflamatorias, incluyendo la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa.

En la regulación metabólica, el resveratrol permite mantener los efectos de una dieta hipocalórica, sin variar la ingesta de alimentos, pudiendo ser beneficioso en el tratamiento de la obesidad.

En estudios realizados en animales, el resveratrol exhibe efectos anti-envejecimiento, cardioprotector (*in vitro* el resveratrol inhibe la agregación plaquetaria), neuroprotector (al activar SIRT1 reduce enfermedades neurodegenerativas), anti-inflamatorio, quimiopreventivo y como regulador metabólico mantiene una dieta hipocalórica, sin variar la ingesta de alimentos pudiendo ser beneficioso en el tratamiento de la obesidad.

En humanos, aunque el trans-resveratrol parece absorberse bien cuando se ingiere por vía oral, su biodisponibilidad es relativamente baja debido a su rápido metabolismo y eliminación renal (vida media aproximada de 8 horas) consiguiendo unos niveles muy bajos, tanto intracelulares, así como en plasma. Este agente activo se elimina en sus formas conjugadas glucoronato y sulfonato. Los estudios han demostrado un polimorfismo en la absorción intestinal, así como en la metabolización hepática según las especies utilizadas en los estudios.

En distintas publicaciones se ha demostrado que la mono-terapia en el tratamiento de la obesidad no es efectiva, siendo indispensable una terapia combinada. Actualmente, la literatura menciona diferentes combinaciones para el tratamiento de la obesidad y problemas de salud relacionados, sin embargo ninguna de ellas prevé el uso de orlistat-resveratrol o aporta datos sobre las ventajas de esta combinación o sobre su dosificación, ni se mencionan estudios clínicos realizados y por lo contrario advierten sobre efectos adversos que pudieran presentarse.

Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 2004/080450 describe el uso de orlistat con fibratos sin embargo, esta combinación puede ocasionar problemas gastrointestinales y dermatológicos como prurito, urticaria o fotosensibilidad.

La solicitud de patente WO 2001/000205 describe la combinación de sibutramina y orlistat. Esta combinación puede representar un riesgo para los pacientes ya que la sibutramina ha sido retirada del mercado por las autoridades sanitarias, debido a los efectos cardiovasculares adversos que ocasiona.

La solicitud de patente mexicana No. MX/a/2007/006092 describe la utilización de orlistat con simvastatina o atorvastatina, para disminuir los niveles de lípidos o ácidos grasos. Las combinaciones de este documento pueden ocasionar rabdomiólisis.

La solicitud de patente mexicana No. PA/a/2005/013654 ilustra la combinación de orlistat y bupropión. Esta combinación tiene la desventaja de que el uso del bupropión puede provocar episodios convulsivos y efectos adversos a nivel de sistema nervioso del paciente.

La combinación de la presente solicitud evita los problemas de las combinaciones mencionadas en el arte previo. El uso de orlistat en conjunto con resveratrol tiene las siguientes ventajas:

- Efecto anti-obesidad.
- Inducción de pérdida de peso.
- El uso de la combinación no requiere una baja en la ingesta calórica.
- Inducción de pérdida de peso en menor tiempo de tratamiento.
- Presenta efectos secundarios tolerables o incluso puede llegar a no presentar efectos secundarios.
- Inducción de un mejor control de la presión arterial.
- Estimulación de un mejor perfil glucémico.
- Inducción de un mejor control de los niveles de colesterol, lípidos.

- La combinación ofrece efectos antienvejecimiento y antioxidante.
- La combinación tiene efecto cardioprotector.
- El proceso de eliminación de cada agente no se ve afectado.
- La vida media de cada agente activo no se ve afectada.
- Las dosis de orlistat o resveratrol utilizadas en la combinación pueden ser más bajas que las utilizadas de manera habitual.
- La combinación no provoca dependencia.
- La combinación modifica positivamente el deseo de la ingesta alimentaria.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se encuentra dirigida a una combinación y a una composición farmacéutica que comprende cantidades efectivas de orlistat, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y resveratrol, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se relaciona con la combinación de orlistat, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y resveratrol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de padecimientos de sobrepeso, obesidad y problemas de salud relacionadas.

De igual manera, la invención se relaciona con el proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende orlistat y resveratrol.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una grafica que exhibe el estado de obesidad inducida por una dieta hipercalórica en ratas Winstar después de 3 semanas. La diferencia de peso de las ratas con dieta estándar (grupo control negativo = GCN) con respecto a las ratas con dieta hipercalórica (control positivo = GCP) fue de 35.8.

La figura 2 corresponde a una gráfica sobre ganancia de peso en los grupos experimentales. Resultados de los grupos: dieta estándar (GCN), dieta hipercalórica (GCP), dieta hipercalórica con administración de orlistat (GHO), dieta hipercalórica con administración de resveratrol (GHR), dieta hipercalórica y administración de la combinación de orlistat-resveratrol en dos concentraciones diferentes (GH Combinación 1 y GH Combinación 2).

La figura 3 es una gráfica sobre consumo diario de alimento durante el periodo de estudio. Los animales tratados con dieta estándar mantienen un patrón constante de consumo de alimento (entre 13 y 15 g) y los animales alimentados con la dieta hipercalórica mostraron una meseta en el consumo inferior a los 16 g/día.

La figuras 4A a 4C son gráficas de seguimiento de la presión arterial durante el periodo de estudio. En la figura 4A se muestra el resultado de la presión diastólica, en la figura 4B se muestra el curso de la presión sistólica y en la figura 4C se muestra la presión media. Esta lectura es de todas las ratas de los grupos experimentales a lo largo de las 3 semanas. Aquellos animales alimentados con dieta hipercalórica mostraron elevación de las cifras de presión de hasta 25 mmHg, lo que supone hipertensión, condición que se revirtió en la semana 3 después del tratamiento con la combinación de orlistat-resveratrol.

La figura 5 es una gráfica de seguimiento de glucosa en suero. Se aprecia que durante el periodo de 3 semanas todos los grupos excepto el tratado con la combinación orlistat-resveratrol a dosis más alta, incrementaron significativamente los niveles séricos de glucosa posprandial.

La figura 6 corresponde a una gráfica de seguimiento de la transaminasa hepática en suero. El resultado muestra que la dieta hipercalórica no altera la actividad de ninguna de las transaminasas.

Descripción de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una combinación que comprende orlistat y resveratrol. Los inventores de la presente invención han descubierto que la administración conjunta de estos dos fármacos tiene un efecto sinérgico en el tratamiento de padecimientos de sobrepeso, obesidad y problemas de salud relacionados, tal como síndrome metabólico, problemas cardiovasculares, etc.

Los inventores de la presente invención encontraron que la combinación de orlistat con resveratrol tiene un efecto farmacológico en ratas con obesidad experimental, encontrándose un efecto sinérgico en la reducción de peso. Durante el estudio, los resultados muestran que la combinación de orlistat y resveratrol es eficaz en la reducción de peso en comparación con la administración por separado de estos agentes activos.

Para comprobar lo anterior, se realizó un estudio preclínico en ratas hembras longitudinal prospectivo con asignación aleatorizada. Una vez alcanzado el estado de obesidad (diferencia entre control negativo y positivo superior a 30%) (Ver figura 1), los animales recibieron durante 3 semanas por vía oral los tratamientos indicados a continuación:

Grupo 1. Control Negativo. Dieta estándar *AD libitum* y vehículo (solución salina 1 ml/kg) 3 veces al día.

Grupo 2. Control positivo. Dieta hipercalórica *AD limitum* y vehículo (solución salina 1 ml/kg) 3 veces al día.

Grupo 3. Dieta hipercalórica + orlistat 1.7 mg/kg 3 veces al día.

Grupo 4. Dieta hipercalórica + resveratrol 10 mg/kg 3 veces al día.

Grupo 5. Dieta hipercalórica + orlistat-resveratrol 1.0 mg/5.0 mg/Kg 3 veces al día.

Grupo 6. Dieta hipercalórica + orlistat-resveratrol 1.7 mg/10.0 mg/Kg 3 veces al día

Las dosis empleadas de orlistat y resveratrol se basaron en la extrapolación del uso clínico de los fármacos, de forma individual, en el ser humano, es decir la dosis de orlistat (1.7 mg/kg) equivale a la dosis de 120 mg consumida en clínica para el control de peso y para resveratrol se empleo la dosis de 10 mg/kg. Lo anterior no limita el que se usen otras dosis que van para orlistat de 30 mg a 360 mg y para resveratrol de 100 mg a 2000 mg, preferiblemente 1000 mg.

Para recibir los tratamientos, los animales de experimentación fueron subdivididos en grupos de dos animales y colocados en jaulas que les permitieran el libre acceso al alimento y al agua de bebida. Cada día a la misma hora (mañana, tarde y noche), se realizó el registro del consumo de ambos, así como la reposición de la cantidad inicial preestablecida (150 g de alimento y 250 mL de agua). En los días preestablecidos, también se realizó la medición de la presión arterial por métodos no invasivos.

La variable principal para medir la eficacia del tratamiento fue la reducción de peso a las 3 semanas, si bien se valoró el curso temporal de la ganancia de peso durante ese periodo, así como la capacidad de cada tratamiento para reducir la ganancia excesiva de peso (“obesidad”).

Las ratas en todos los grupos fueron evaluadas por los posibles efectos adversos espontáneos tales como: reducción de reflejos, caminar bien, reflejo corneal antes y después de los tratamientos con los fármacos. Adicionalmente, se determinaron los valores séricos de las transaminasas oxaloacética y pirúvica al final del estudio para valorar posibles alteraciones hepáticas.

Para el estudio, se utilizaron ratas Winstar quienes recibieron una dieta rica en grasas y carbohidratos para asemejar los estados patológicos de la Rata Zjucker, como son sobrepeso a edad temprana (3 a 5 semanas), hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hiperinsulinemia, y desarrollo de hipertrofia e hiperplasia adipocitaria. A las ratas Winstar se les administró dieta rica en grasas y carbohidratos por 3 semanas y se considera que la rata está en estado de obesidad cuando la diferencia entre el control negativo y positivo son del 30% (Ver figura 1).

Durante el estudio, los resultados muestran que la combinación orlistat-resveratrol es eficaz en la reducción de peso en comparación con la administración por separado de orlistat y resveratrol (Ver figura 2).

La combinación de la presente invención como lo muestra el estudio, exhibe un efecto positivo en la disminución de la ingesta de alimento. En la figura 3 se observa que mientras los animales tratados con dieta estándar mantienen un patrón constante de consumo de alimento (entre 13 y 15 g), los animales alimentados con la dieta hipercalórica y que recibieron tratamiento con orlistat y resveratrol mostraron una meseta en el consumo, es decir, que iniciaron consumiendo más de 16 g/día, y conforme transcurrió el tiempo, el consumo fue disminuyendo hasta 13 a 14 g. Este fenómeno pudiera explicarse por un intento de adaptación a la alimentación a partir de un inicio de consumo voraz debido a la palatabilidad del alimento.

Se realizó un seguimiento de variables fisiológicas y bioquímicas indicadoras del estado cardiovascular (presión arterial, niveles de lípidos y colesterol) como una manera de averiguar las consecuencias fisiopatológicas del consumo de una dieta hipercalórica, así como de los potenciales efectos terapéuticos de los tratamientos del estudio.

En las figuras 4A a 4C se presentan los cursos temporales de la presión arterial sistólica, diastólica y media de las ratas de todos los grupos experimentales a lo largo de 3 semanas de seguimiento. Como se anticipaba, aquellos animales alimentados con dieta hipercalórica mostraron elevación de las cifras de presión de hasta 25 mmHg a las dos semanas, es decir, se podría proponer que los animales bajo esta condición cursan por una etapa de “hipertensión”, sin embargo tal estado se revierte a partir de la 3ra semana, al parecer influye la disminución de peso que se da por la administración de los tratamientos. Es importante observar que la mayor disminución de la presión arterial se da para la combinación orlistat-resveratrol sin embargo, se observa un efecto incrementado para el tratamiento orlistat-resveratrol 1.7/10 mg/Kg de peso en la disminución de la presión.

Respecto a los niveles séricos de glucosa, durante el período de evaluación se observa que los tratamientos administrados incrementan los niveles de glucosa posprandial, aunque en menor grado lo hace la combinación orlistat-resveratrol, es decir al parecer con la administración de los tratamientos se provoca un manejo más eficiente de la energía disponible, debido a la dieta hipercalórica (Ver figura 5).

De igual manera, se realizó un seguimiento del aumento de las transaminasas hepáticas como indicadores de algún potencial efecto adverso hepático de los tratamientos. La figura 6 muestra un incremento de los niveles de transaminasas al usar los tratamientos en comparación con la dieta hipercalórica. Para la combinación orlistat-resveratrol el incremento fue menor y no se observaron daños en los animales, por lo que se observa un aumento en la seguridad del uso de la combinación orlistat- resveratrol.

La combinación de orlistat y resveratrol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra en diferentes formulaciones, una formulación preferida es la oral por su comodidad de administración. Esta se puede presentar en forma de suspensión, comprimido, tableta, granulado, polvo, cápsula, etc.

Ahora bien, no es obvio combinar dos principios activos cuando por sus propiedades fisicoquímicas es complicada la fabricación de una formulación fisicoquímicamente estable y que cumpla con las características requeridas para su administración. En el caso de orlistat, su consistencia cerosa provoca que no sea sencillo su proceso de formulación en combinación con otro principio activo. Este es en gran parte el motivo por el cual no es posible encontrar publicaciones que hagan referencia a formulaciones con la combinación orlistat-resveratrol.

La presente invención ofrece una composición farmacéutica estable la cual de manera sorprendente logra resolver los problemas de formulación debido a las características físicas y químicas del orlistat y resveratrol. No debe olvidarse que orlistat funde a temperaturas de aproximadamente 43°C (40°-44°), temperatura que llega a alcanzarse durante los procesos de fabricación, lo que dificultad significativamente el lograr obtener una formulación estable y que cumpla con los requerimientos para uso en humanos y aceptable en su aspecto.

Por las propiedades fisicoquímicas diferentes del orlistat (característica cerosa) y del resveratrol (característica polvo), se observó la imposibilidad de poder mantener en una sola unidad de dosificación los principios activos sin embargo, en la presente invención se tiene un sistema termo-resistente en el que se permite la coexistencia de los principios activos.

Como ya se mencionó, el bajo punto de fusión de orlistat complicó significativamente la elaboración de una forma farmacéutica oral, esto debido a que durante el proceso de fabricación se alcanzan temperaturas superiores a 40°, fusionándose el principio activo orlistat.

El proceso de la presente invención comprende mezclar orlistat con excipientes farmacéuticamente aceptables entre los cuales se encuentran, sin ser limitativo, derivados de celulosa, celulosa microcristalina, lactosa ó almidón de maíz; calentar la mezcla a una temperatura de 50 a 70 °C; extruir la mezcla y formar las esferas que comprenden orlistat; enfriar los polvos, y finalmente recubrir la mezcla de polvos con una dispersión de resveratrol y un polímero seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa o derivados de celulosa. Este último paso de recubrir los polvos se puede llevar a cabo en un equipo de lecho fluidizado o similar.

La combinación de la invención puede ser utilizada para preparar un medicamento para el tratamiento de padecimientos de sobrepeso, obesidad y problemas de salud relacionados. La cantidad de orlistat utilizada puede ser de 30 mg a 360 mg, preferiblemente 120 mg. La cantidad de resveratrol utilizada puede variar de 100 mg a 2000 mg, preferiblemente 1000 mg. El orlistat y el resveratrol pueden estar presentes en la misma forma farmacéutica o pueden estar presentes en formas farmacéuticas diferentes o unidades farmacéuticas diferentes.

El invento ha sido descrito suficientemente como para que una persona con conocimientos medios en la materia pueda reproducir y obtener los resultados que mencionamos en este documento. Sin embargo, cualquier técnico en la materia a la cual pertenece el presente invento puede ser capaz de hacer modificaciones no descritas en la presente solicitud. Por lo tanto, si para la aplicación de estas modificaciones en una composición determinada se requiere de la materia reclamada en las siguientes reivindicaciones, dichas composiciones deberán ser comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1.- Una combinación farmacéutica, caracterizada porque comprende orlistat, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y resveratrol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de padecimientos de sobrepeso, obesidad y problemas de salud relacionados.

2.- La combinación farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque comprende de 30mg a 360mg de orlistat, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y de 100mg a 2000mg resveratrol, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

3.- Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende la combinación de la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

4.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque comprende de 30 mg a 360 mg de orlistat, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque comprende de 100 mg a 2000 mg de resveratrol, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

6.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada además porque la composición se formula como una composición oral.

7.- El uso de una combinación de orlistat, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y resveratrol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para preparar un medicamento útil para el tratamiento de padecimientos de sobrepeso, obesidad y problemas de salud relacionados.

8.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 7, en donde el medicamento comprende de 30 mg a 360 mg de orlistat, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

9.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 7, en donde el medicamento comprende de 100 mg a 2000 mg de resveratrol, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10.- La combinación farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque orlistat y resveratrol están presentes en la misma forma farmacéutica.

11.- La combinación farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque orlistat y resveratrol están presentes en formas farmacéuticas diferentes o unidades farmacéuticas diferentes.

12.- Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende orlistat, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y resveratrol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende mezclar orlistat con excipientes farmacéuticamente aceptables para formar esferas que comprenden orlistat y recubrir las esferas con una dispersión de resveratrol.

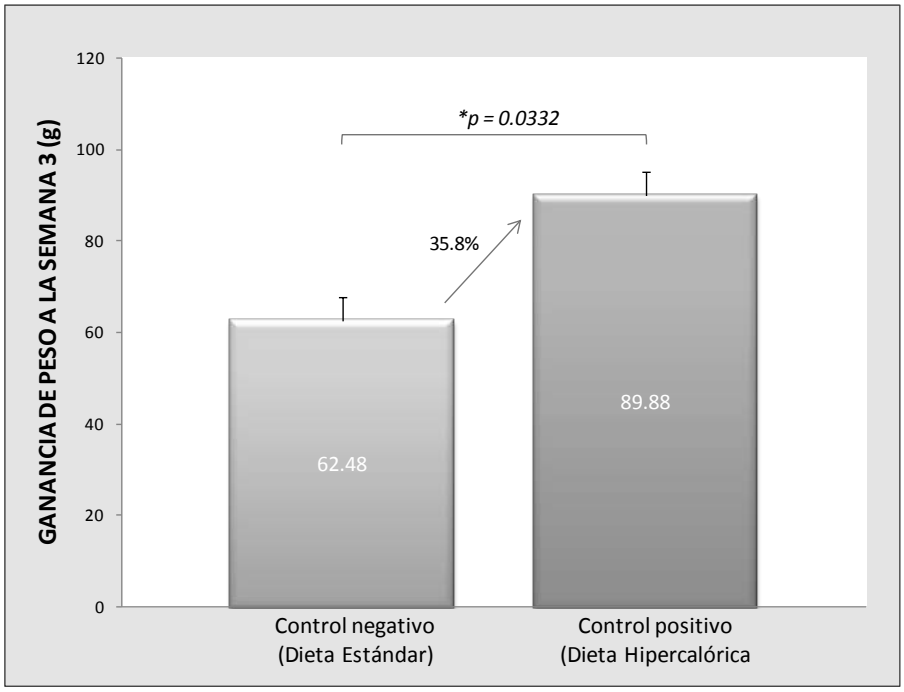

GANANCIA DE PESO A LA SEMANA 3 (g)
120
100
80
60
40
20
0
*p = 0.0332
35.8%
62.48
89.88
Control negativo
(Dieta Estándar)
Control positivo
(Dieta Hipercalórica

Figura 1

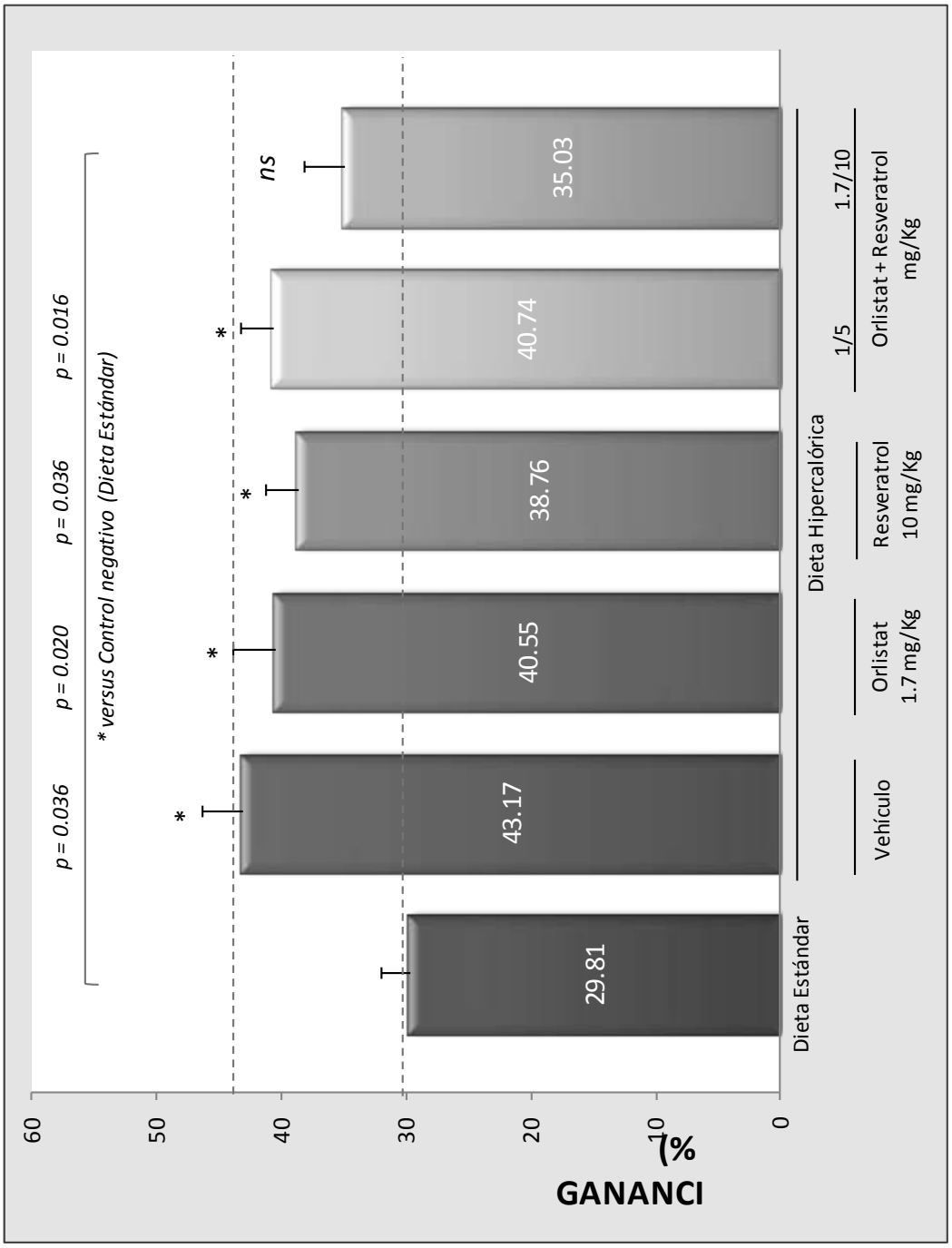

% GANANCI
60
50
40
30
20
10
0
29.81
43.17
40.55
38.76
40.74
35.03
*
*
*
*
ns
p = 0.036
p = 0.020
p = 0.036
p = 0.016
* versus Control negativo (Dieta Estándar)
Dieta Estándar
Vehículo
Orlistat 1.7 mg/Kg
Resveratrol 10 mg/Kg
Dieta Hipercalórica
1/5
Orlistat + Resveratrol mg/Kg
1.7/10

Figura 2

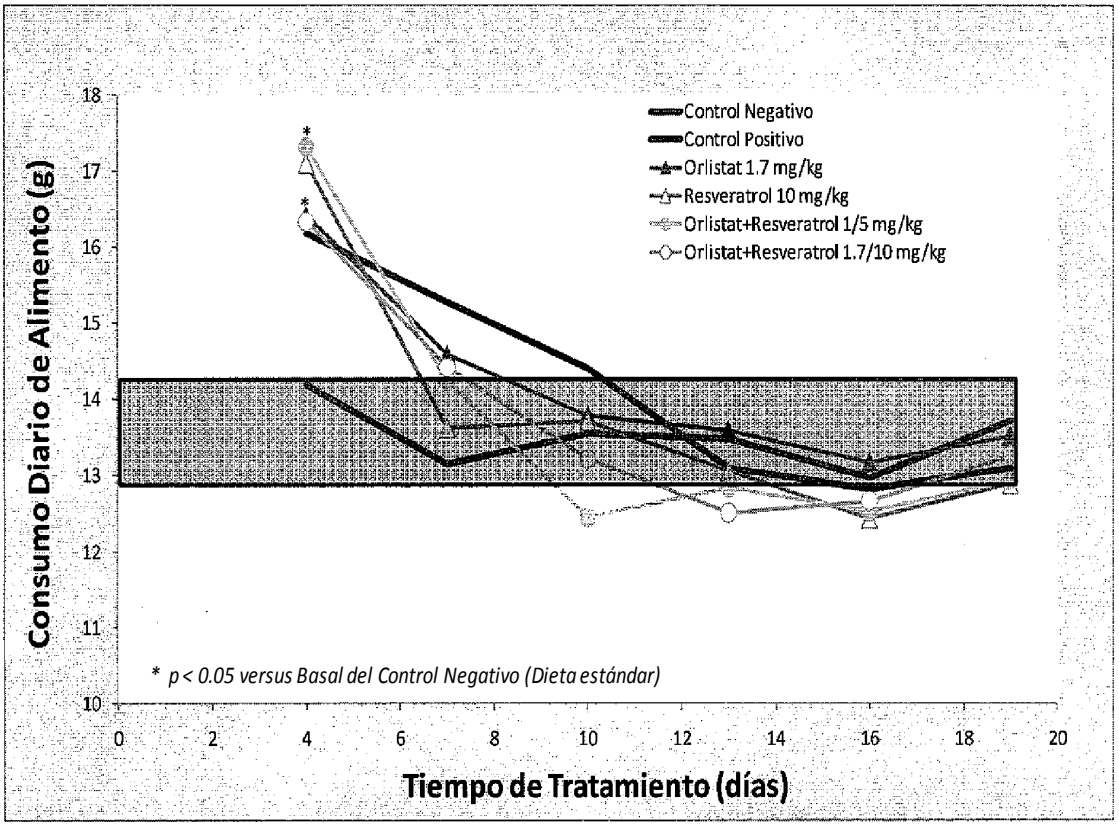

Consumo Diario de Alimento (g)
18
17
16
15
14
13
12
11
10
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
Tiempo de Tratamiento (días)
Control Negativo
Control Positivo
Orlistat 1.7 mg/kg
Resveratrol 10 mg/kg
Orlistat+Resveratrol 1/5 mg/kg
Orlistat+Resveratrol 1.7/10 mg/kg
* p < 0.05 versus Basal del Control Negativo (Dieta estándar)

Figura 3

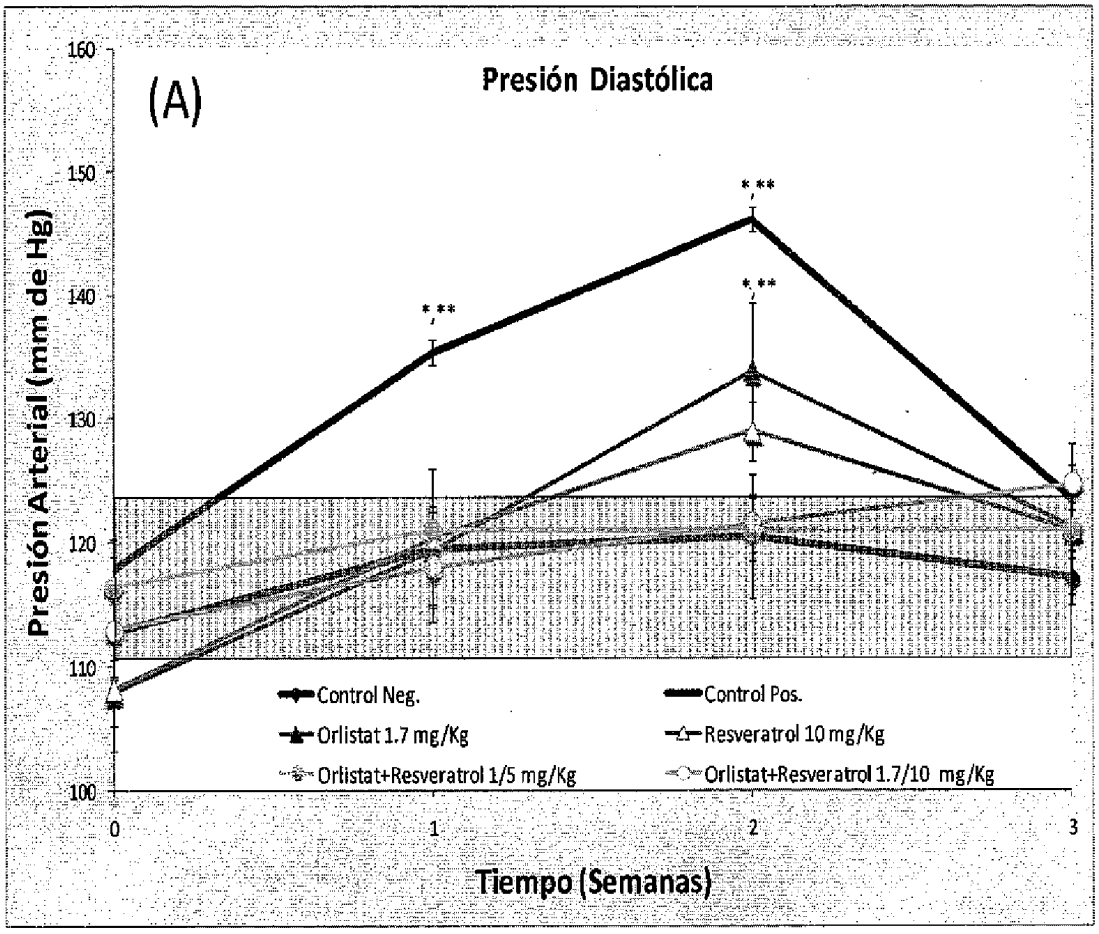

(A)
Presión Diastólica
Presión Arterial (mm de Hg)
160
150
140
130
120
110
100
0
1
2
3
Tiempo (Semanas)
*,**
*,**
Control Neg.
Control Pos.
Orlistat 1.7 mg/Kg
Resveratrol 10 mg/Kg
Orlistat+Resveratrol 1/5 mg/Kg
Orlistat+Resveratrol 1.7/10 mg/Kg

Figura 4A

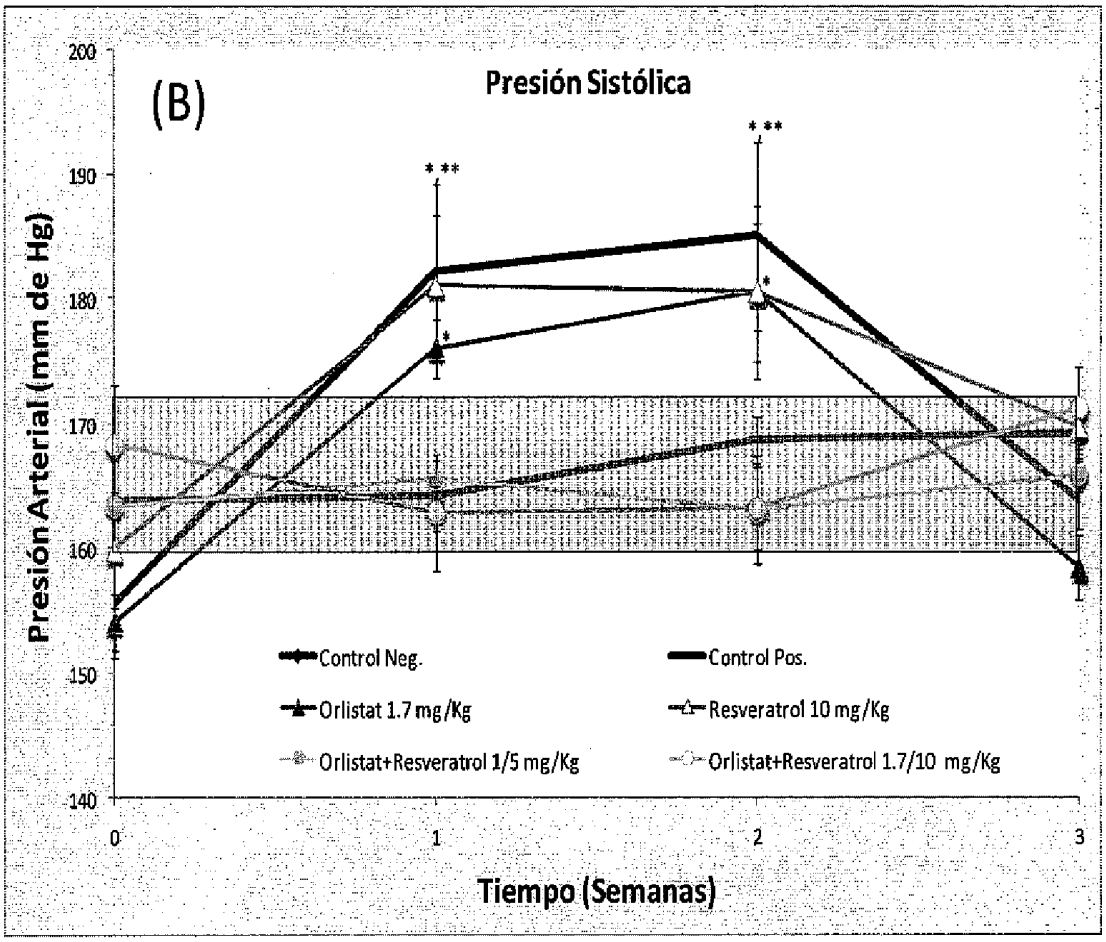

(B)
Presión Sistólica
Presión Arterial (mm de Hg)
200
190
180
170
160
150
140
0
1
2
3
Tiempo (Semanas)
Control Neg.
Control Pos.
Orlistat 1.7 mg/Kg
Resveratrol 10 mg/Kg
Orlistat+Resveratrol 1/5 mg/Kg
Orlistat+Resveratrol 1.7/10 mg/Kg

Figura 4B

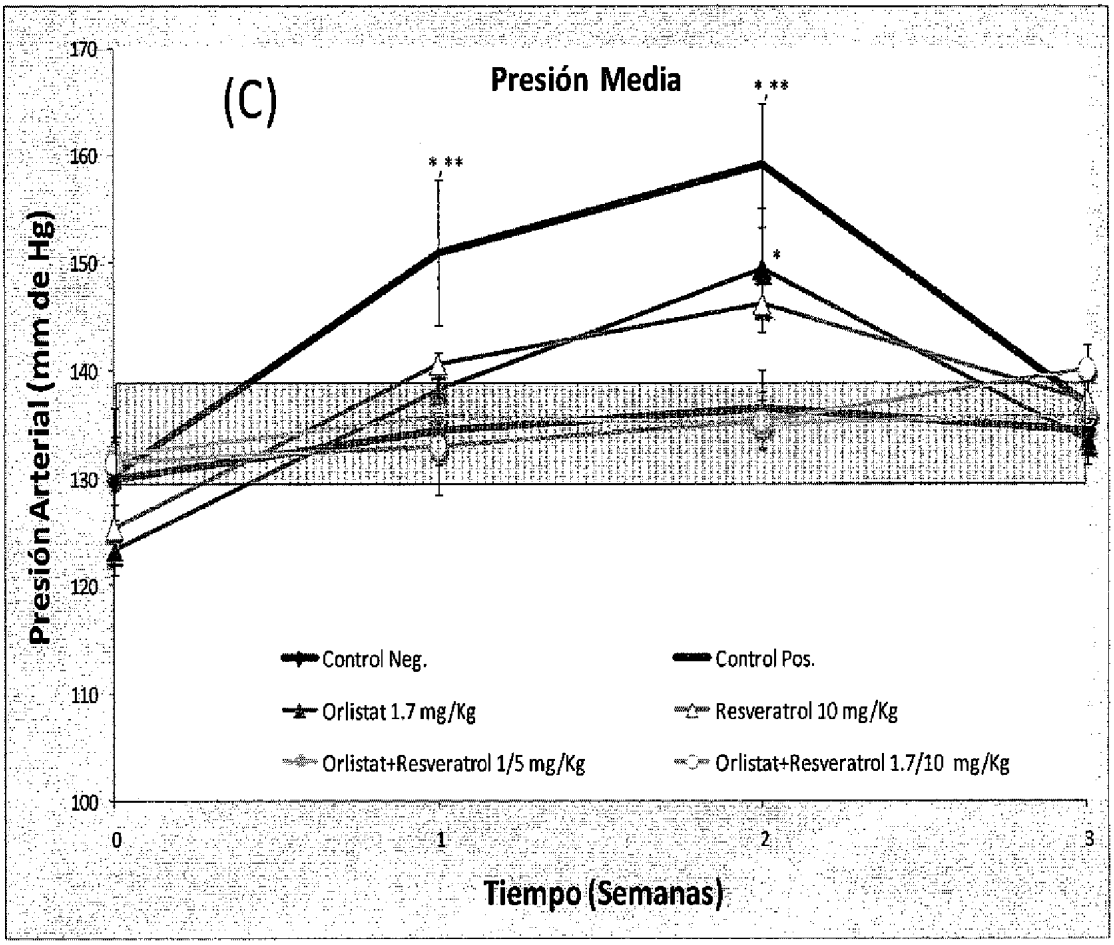

(C)
Presión Media
Presión Arterial (mm de Hg)
170
160
150
140
130
120
110
100
0
1
2
3
Tiempo (Semanas)
Control Neg.
Control Pos.
Orlistat 1.7 mg/Kg
Resveratrol 10 mg/Kg
Orlistat+Resveratrol 1/5 mg/Kg
Orlistat+Resveratrol 1.7/10 mg/Kg

Figura 4C

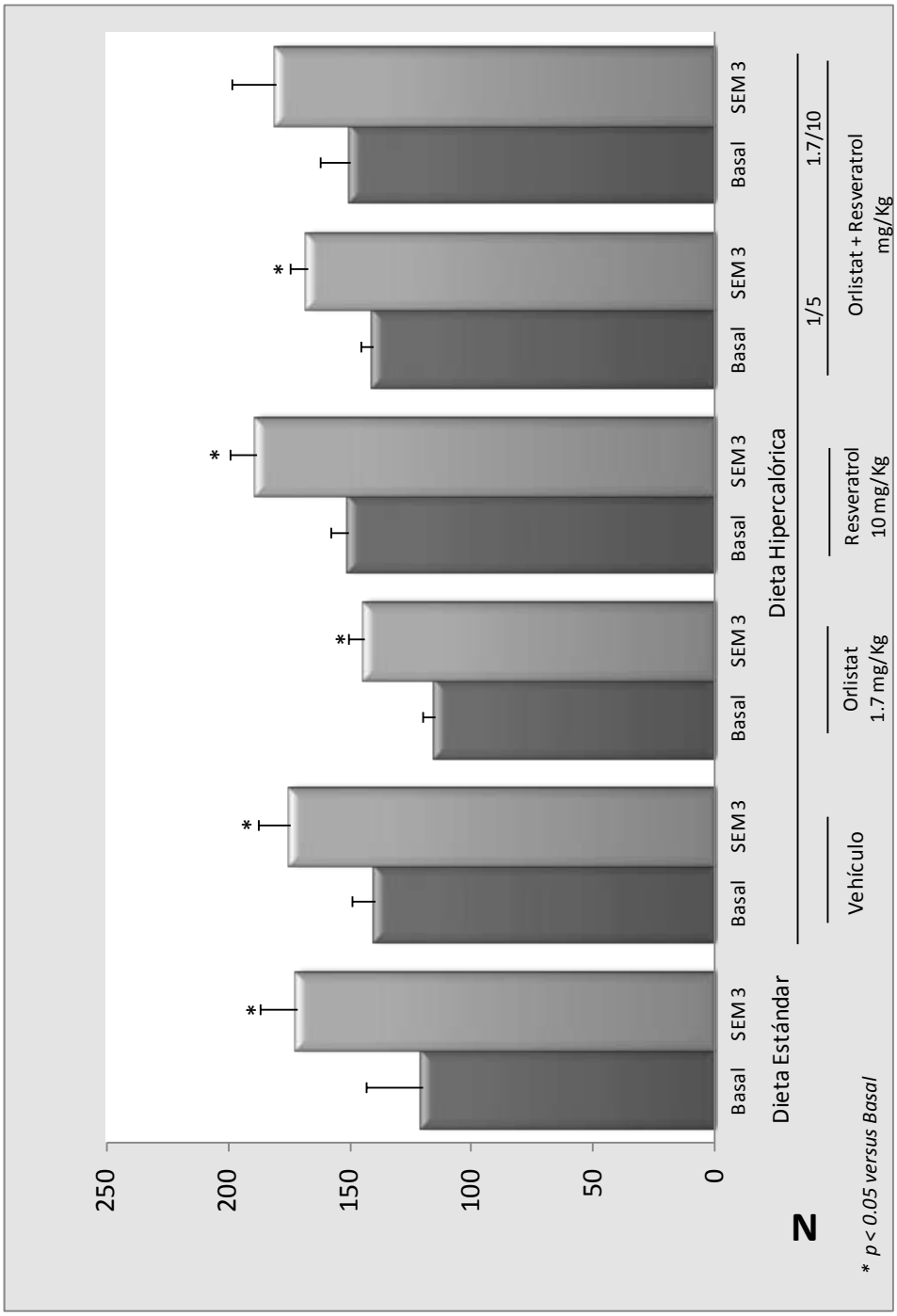

250
200
150
100
50
0
N
Basal
SEM 3
Basal
SEM 3
Basal
SEM 3
Basal
SEM 3
Basal
SEM 3
Dieta Estándar
Vehículo
Orlistat 1.7 mg/Kg
Resveratrol 10 mg/Kg
1/5
1.7/10
Orlistat + Resveratrol mg/Kg
Dieta Hipercalórica
* p < 0.05 versus Basal

Figura 5

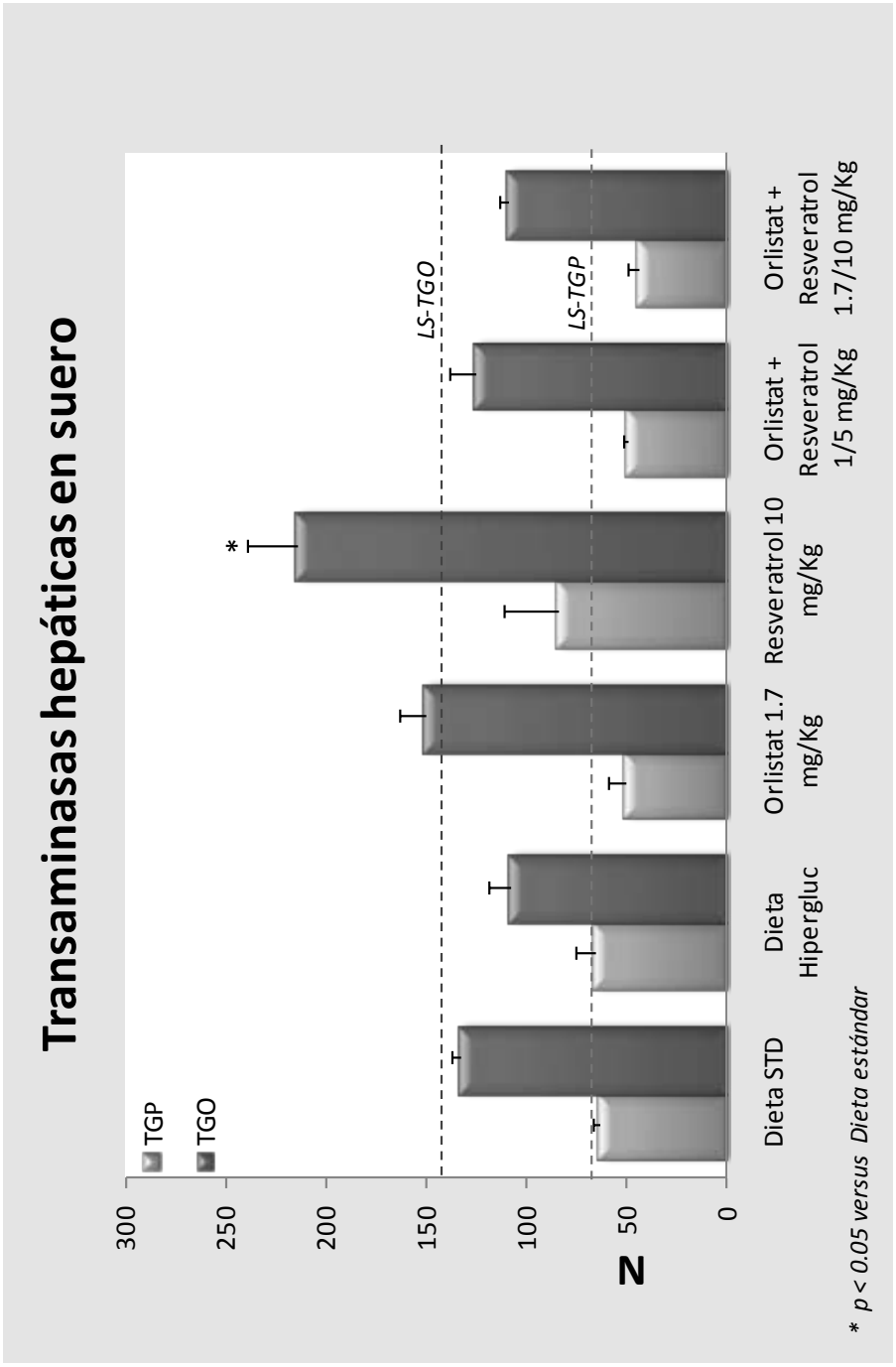

Transaminasas hepáticas en suero
TGP
TGO
300
250
200
150
100
50
0
N
LS-TGO
LS-TGP
*
Dieta STD
Dieta Hipergluc
Orlistat 1.7 mg/Kg
Resveratrol 10 mg/Kg
Orlistat + Resveratrol 1/5 mg/Kg
Orlistat + Resveratrol 1.7/10 mg/Kg
* p < 0.05 versus Dieta estándar

Figura 6

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201390069

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 16.12.2011

(32) Fecha de prioridad: **21-12-2010**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) **Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
X	WO 2007008548 A2 (SIRTRIS PHARMACEUTICALS INC et al.) 18.01.2007, página 137, líneas 22-29; reivindicaciones 1-10.	1-11
X	US 2006111435 A1 (SINCLAIR DAVID A et al.) 25.05.2006, página 57, párrafo 1222; reivindicaciones.	1-11
X	YUN et al. Possible anti-obesity therapeutics from nature - A review. PHYTOCHEMISTRY, 20101001 PERGAMON PRESS, GB 01.10.2010 VOL: 71 No: 14-15 Págs: 1625-1641 ISSN 0031-9422, página 1626, columna 2, líneas 4-8; página 1632, columnas 1 y 2.	1-11
A	WO 2004080450 A2 (FOURNIER LAB IRELAND LTD et al.) 23.09.2004, reivindicaciones.	1-12
A	WO 0100205 A1 (KNOLL AG et al.) 04.01.2001, reivindicaciones.	1-12
A	WO 2010045522 A2 (METABOLOUS PHARMACEUTICALS INC et al.) 22.04.2010, reivindicaciones.	1-12

Categoría de los documentos citados
X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	**Examinador**	**Página**
10.09.2013	H. Aylagas Cancio	1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/365 (2006.01)
A61K31/05 (2006.01)
C07C39/21 (2006.01)
C07D305/12 (2006.01)
A61P3/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 10.09.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-12	**SI**
	Reivindicaciones		**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	12	**SI**
	Reivindicaciones	1-11	**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2007008548 A2 (SIRTRIS PHARMACEUTICALS INC et al.)	18.01.2007
D02	US 2006111435 A1 (SINCLAIR DAVID A et al.)	25.05.2006
D03	YUN et al. Possible anti-obesity therapeutics from nature - A review. PHYTOCHEMISTRY, 20101001 PERGAMON PRESS, GB 01.10.2010 VOL: 71 No: 14-15 Págs: 1625-1641 ISSN 0031-9422, página 1626, columna 2, líneas4-8; página 1632, columnas 1 y 2.	01.10.2010

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a una combinación farmacéutica, que comprende orlistat y resveratrol para el tratamiento del sobrepeso, la obesidad y los problemas de salud relacionados con ellos. La cantidad de orlistat es de 30 mg a 360 mg y la de resveratrol de 100 mg a 2000 mg. Asi mismo se reivindica el uso y el procedimiento para preparar dicha composición.

El documento D1 se refiere a una forma farmacéutica para el tratamiento o prevención de desordenes metabólicos tales como la obesidad y la diabetes que comprende un compuesto activador de las sirtuinas (histonas deacetilasas). Se reivindica específicamente el resveratrol (ver reivindicaciones 1-6) en cantidades de 200 mg a 2 g. Esta forma farmacéutica puede comprender también un agente antiobesidad, un antidiabético o un agente hipolipemiante, entre los que se cita un inhibidor de la lipasa (reivindicaciones 9 y 10) y, en concreto, el orlistat (página 137, líneas 25-30).

El documento D2 se refiere a un método para tratar la obesidad y los desordenes de resistencia a la insulina administrando un compuesto activador de sirtuinas como el resveratrol y un segundo agente antiobesidad, entre los que se encuentra el orlistat (párrafo 1222 y reivindicaciones)

El documento D3 es una revisión sobre agentes antiobesidad y en él se cita el orlistat dentro del grupo de los inhibidores de lipasa (página 1626, columna 2, línea 4-7). En la página 1632 se cita el resveratrol dentro de los agentes activadores de la sirtuina (ver columnas 1 y 2).

Ninguno de los documentos D1 a D3 citados divulga explícitamente una combinación de resveratrol y orlistat, por lo que es posible reconocer novedad al objeto de las reivindicaciones 1-11 de la solicitud. Sin embargo, no es posible reconocer actividad inventiva por los siguientes motivos:

- es conocida la utilización, separadamente, de resveratrol y orlistat en el tratamiento de la obesidad, el sobrepeso y los trastornos asociados a éstos. No se puede considerar inventivo el hecho de combinar dos principios activos para tratar una enfermedad particular en el caso en que dichos agentes activos sean conocidos de manera individual como terapéuticamente eficaces en el tratamiento de esa enfermedad. En consecuencia, la combinación que incluye ambos compuestos constituye una mera yuxtaposición de elementos conocidos en el estado de la técnica.

- en cuanto al rango de dosis de administración recogidas en la reivindicación 2 de la solicitud (30 a 360 mg de orlistat y 100 mg a 2000 mg de resveratrol), tampoco es posible reconocer actividad inventiva dado que se encuentran, bien dentro de los márgenes divulgados en el estado de la técnica para el resveratrol (ver documento D1, reivindicaciones 1-6) o en el caso del Orlistat son los utilizados en los productos ya comercializados Xenical ® (60 a 120 mg). La experimentación de cara a optimizar las cantidades adecuadas en el tratamiento de la obesidad constituiría una actividad rutinaria para el experto en la materia.

- el efecto sinérgico alegado no está debidamente soportado ya que, en el rango de dosis de administración reivindicadas, seria predecible una reducción en el peso como consecuencia de la administración de dos fármacos útiles para este fin.

En consecuencia, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-11 de la presente solicitud carece de de actividad inventiva según el artículo 8.1 de la L.P.

La reivindicación 12 se refiere al procedimiento de obtención de la composición de orlistat y resveratrol caracterizado por mezclar el orlistat con excipientes adecuados para formar esferas que comprenden orlistat y recubrirlas con una dispersión de resveratrol.

En ninguno de los documentos citados se recoge dicho procedimiento de obtención, por lo que se considera que la reivindicación 12 tiene novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.