

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-067095-00006-0000

Fecha: 2010-05-24 16:01:42 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 449 RESPUESTA A OPOSICION Folios: 34

Re: Expediente No. **08-67095**

Solicitud de patente a nombre de **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG** domiciliada en Baarerstrasse 73, CH-6302 Zug, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta a los oficios No. 2582 y 2583, notificados por fijación en lista el 26 de febrero de 2010, relacionados con las oposiciones presentadas por LAFRANCOL Y PROCAPS respectivamente, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio en los cuales se realizaron las siguientes modificaciones:
 - 1.1 Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 1 a 11.
 - 1.2 Se limitó el capítulo reivindicatorio a tres (3) cláusulas, donde la reivindicación 1 corresponde a la combinación de las características de las antiguas reivindicaciones 2, 6 y 7, la segunda depende de la primera y se deriva de la antigua reivindicación 5 y la tercera tiene soporte en la información del ejemplo 1 de la solicitud original.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones novedad y nivel inventivo planteadas por los opositores.

Adicionalmente, de acuerdo con lo establecido en la respuesta emitida por esa Superintendencia el 4 de marzo de 2009 para el expediente No. 09-012.566, dado que la modificación que se presenta en este caso no supera las quince reivindicaciones, no se hace necesario presentar la respectiva tasa de modificación ni ninguna otra tasa adicional con relación al exceso de reivindicaciones para el presente caso, siguiendo lo establecido por el Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial, el Doctor Giancarlo Marcenaro Jiménez.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2. OPOSICIÓN DE PROCAPS S.A.

El oponente es de la opinión que la presente solicitud carece de novedad en vista de la información revelada en el documento US 6,426,096 (D1).

D1 describe un método para el tratamiento de la ansiedad de comer carbohidratos en pacientes humanos que comprende administrar al paciente una composición anorexigénica que comprende un compuesto que eleva los niveles de serotonina en el cerebro del paciente, típicamente hipercina, la cual se encuentra en el extracto de St John's Word, o sibutramina, en una mezcla con un compuesto de cromo metabolizable y farmacéuticamente aceptable. El compuesto de cromo se selecciona de picolinato de cromo, polinicotinato de cromo, proteinato de cromo, o cualquier otro compuesto de cromo biodisponible. La mezcla **opcionalmente incluye L-carnitina o una mezcla racémica de carnitina.**

De manera específica, D1 describe una composición que comprende extracto de St John's Word o sibutramina, un compuesto de cromo y L-carnitina y en la reivindicación 15 se reclama una composición que comprende de 1-30 mg de sibutramina en combinación con 100-800 mg de un compuesto de cromo y de 0-800 mg de L-carnitina.

A pesar de que D1 describe una composición que comprende L-carnitina y sibutramina, no son los únicos dos compuestos que conforman dicha composición, también se encuentra presente un compuesto de cromo. De hecho, D1 describe que la combinación de hipercina o sibutramina y compuestos metabolizables de cromo exhiben un efecto sinérgico cuando se emplean juntos en el tratamiento de la obesidad, esto es, el efecto sinérgico resulta de la combinación de sibutramina y el compuesto de cromo y no así de la carnitina.

Asimismo, en los ejemplos descritos por D1 en donde se menciona la combinación de sibutramina, L-carnitina y compuestos de cromo, **no hay ningún ejemplo que específicamente haga alusión a una composición cuya cantidad de sibutramina esté específicamente en el rango de 10 a 15 mg en combinación con una cantidad de L-carnitina de 300 a 600 mg.** Todos los ejemplos señalados en D1 indican que la L-carnitina está por debajo de 180 mg. Por lo tanto, podemos decir que la composición de nuestra invención es nueva en vista del arte previo citado por el oponente.

Así las cosas, resulta pertinente citar el contenido del numeral 9.4.1) del Manual Andino de Patentes, titulado "Novedad respecto de expresiones generales y rangos", donde se establece: "Una expresión general no destruye la novedad de un elemento específico que cae dentro de esta expresión, pero un elemento específico sí destruye la novedad de una reivindicación general que lo incluya... **En el caso de rangos**, expresiones del tipo

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

"C_nH_{2n+2}" donde n=1 a 8 destruyen la novedad de los miembros finales de la familia, es decir para n=1 (C₁H₄) y para n=8 (C₈H₁₈) pero no la de los miembros intermedios (por ejemplo C₅H₁₂), a menos que estos miembros intermedios se encuentren explícita y específicamente descritos en el documento considerado." (El subrayado es nuestro)

Considerando la información mencionada en el párrafo anterior es evidente que la presente invención es novedosa, toda vez que se trata de una expresión específica de la información general reportada en D1. De manera precisa, la presente invención se refiere a un caso de rangos, en el cual D1 se refiere a combinaciones que comprenden 1-30 mg de sibutramina en combinación con 100-800 mg de un compuesto de cromo y de 0-800 mg de L-carnitina, mientras que la solicitud en estudio se refiere a una combinación que no contiene compuestos derivados de cromo y reporta rangos de sibutramina y L-carnitina más estrechos, pues las cantidad de sibutramina es de 10mg a 15mg y la combinación contiene de 300mg a 600mg de L-carnitina.

En resumen, D1 no describe ni sugiere una composición farmacéutica caracterizada porque comprenda 10 a 15 mg de sibutramina y 300 a 600 mg de L-carnitina, sin la presencia de un compuesto de cromo.

3. OPOSICIÓN DE LAFRANCOL

LAFRANCOL declaró que las composiciones que comprenden sibutramina (clorhidrato de sibutramina monohidratado) y las composiciones que comprenden L-carnitina son conocidas en el estado de la técnica. Además, ha señalado que estos medicamentos han sido reportados como medicamentos contra la obesidad. Teniendo en cuenta lo anterior, cualquier combinación de los compuestos mencionados para el tratamiento de la obesidad carece de actividad inventiva.

Dado que ninguna de los documentos citados por Lafrancol se refiere a combinaciones de sibutramina y L-carnitina y menos a una combinación que comprende de 10mg a 15mg de sibutramina y de 300mg a 600mg de L-carnitina, es un hecho que la presente solicitud es novedosa.

Sumado a lo anterior, la combinación de moléculas bioactivas o farmacéuticamente activas tampoco resulta obvia, pues para poder obtener una formulación exitosa se requiere del conocimiento amplio tanto de las propiedades fisicoquímicas de cada uno de los componentes que intervienen en la formulación, así como de las interacciones farmacológicas o toxicológicas entre los mismos. Es bien sabido en el campo que las consecuencias de las interacciones farmacológicas son variables, algunas pueden resultar benéficas y otras pueden resultar perjudiciales. Incluso, una misma combinación en

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

diferentes proporciones de asociación es capaz de producir rangos de defectos desde antagonismo hasta potenciación, pasando por una suma simple de efectos.

Esto significa que la asociación óptima de los activos tampoco resulta obvia, ya que cambia dependiendo de los agentes involucrados en la combinación. Por lo tanto, no resulta obvio combinar L-carnitina y sibutramina en las concentraciones establecidas en el nuevo pliego de reivindicaciones y esperar encontrar un efecto sinérgico en la reducción de peso, más aún, no resulta obvia la proporción de asociación óptima de cada uno de ellos.

Una vez más, resultan acertados los parámetros establecidos en el literal 10.8.1c) del Manual Andino de Patentes, que bajo el título "Nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología, 10.8.1 Química. 10.8.1c) Invenciones de selección", indica: "Supongamos que un documento del estado de la técnica describe una serie de compuestos de fórmula general A-R, en la cual A es la parte mayor de la molécula y R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. El solicitante ahora reivindica un grupo más reducido dentro de este grupo conocido, con R igual a 3-5 átomos de carbono. Supongamos que este grupo específico no está explícitamente descrito en ningún antecedente del estado de la técnica, ni por nombre químico, o por su fórmula química, o por sus características físico-químicas, y que además los ejemplos están fuera del grupo reducido reivindicado (ej. C16-C17). **Además, los miembros del grupo reducido reivindicado exhiben unos efectos técnicos sorprendentes no descritos en el estado de la técnica. En este caso, el grupo reducido reivindicado es nuevo (selección) y posee altura inventiva si el efecto técnico es sorprendente frente a las indicaciones del estado de la técnica.**"

(El subrayado es nuestro)

Dentro de este contexto, la presente invención también es inventiva puesto que se refiere a un grupo nuevo que presente un efecto sorprendente sobre las indicaciones del estado de la técnica. Con la finalidad de aportar más información que demuestre las ventajas técnicas de la presente invención, esto es, el efecto sinérgico de la combinación, se adjunta el artículo titulado "SIBUTRAMINA/CARNITINA MUESTRA EFICACIA EN LA REDUCCIÓN DE PESO EN PACIENTES CON OBESIDAD Y SOBREPESO"

Dicho artículo describe un estudio clínico, prospectivo, longitudinal no comparativo que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la combinación descrita en la presente solicitud, clorhidrato de sibutramina 15 mg/ tartrato de L-carnitina 600 mg, para la reducción de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad. En dicho estudio se incluyeron 60 sujetos (con IMC > 27 kg/m², y sin comorbilidades asociadas), a quienes se les suministró cada 24 horas por la mañana una cápsula conteniendo la combinación, durante un periodo de 12 semanas acompañada de una dieta de 1500 kcal y actividad física (por lo menos 20 minutos).

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Los resultados mostraron un extraordinario descenso del 7-10% de pérdida de peso, a diferencia del 5% documentado en la literatura con sibutramina en monofármaco y un descenso en el IMC promedio de 2.19% después de 4 semanas de tratamiento y un 7.73% a las 12 semanas. Respecto a la seguridad, se documentaron 7 casos de eventos adversos leves (estreñimiento e insomnio).

La gráfica 1 muestra perfectamente la pérdida de peso a lo largo de 12 semanas de tratamiento. Se observa un descenso promedio de 4.5 kg promedio tras 4 semanas de tratamiento y de 17.100 kg a las 12 semanas.

4. CONCESIÓN DE LA PATENTE EN MÉXICO

Complementando la información anterior, resulta importante indicar que el nuevo pliego de reivindicaciones ha sido modificado a fin de que coincida con el último capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente mexicana, sobre la cual se reclamó prioridad para la presente solicitud, que ha sido otorgado por el Instituto Mexicano de la Propiedad Intelectual. Los datos de esta solicitud de prioridad son: solicitud No. PA/a/2005/014089, No. de Patente 270324. Se anexa copia del título de la patente.

A pesar de conocer las disposiciones del artículo 4 del Convenio de París, relativo a la independencia de los países para otorgar o denegar una solicitud de patentes, la mención de la concesión de la correspondiente solicitud mexicana se torna útil si se tiene en cuenta que los requisitos cuestionados por el opositor, es decir novedad y nivel inventivo, son los mismos que el examinador mexicano consideró superados cuando decidió conceder la patente para la presente solicitud.

Por consiguiente, se solicita de manera atenta que sean reconsideradas todas las objeciones manifestadas por los opositores en cuanto a la novedad y el nivel inventivo de la materia objeto reclamada en la solicitud en estudio y conceder finalmente el privilegio de patente de invención a la presente solicitud.

Señor Superintendente,

DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, caracterizada porque consta de sibutramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de 10 mg a 15 mg y L-carnitina en una cantidad de 300 mg a 600 mg en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, misma que está formulada en una sola unidad de dosificación oral.
2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la L-carnitina se encuentra como Tartrato de L-carnitina.
3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición farmacéutica se encuentra en la forma farmacéutica de cápsula.

**SIBUTRAMINA / CARNITINA MUESTRA EFICACIA EN LA REDUCCION DE PESO
EN PACIENTES CON OBESIDAD Y SOBREPESO**

Dra. Patricia García Armenta,* Dr. Christian Horak Gonzalez **

*Coordinador de Investigación Médica, del Departamento de Dirección Médica. Del Laboratorio Representaciones e investigaciones S.a de C.V.

** Coordinador de Farmacovigilancia, del departamento de Dirección Médica de Laboratorios Representaciones e investigaciones S.a de C.V.

Autor correspondiente:

Dra. Patricia García Armenta: Carretera Nogales 850, La venta del Astillero, Zapopan, Jalisco. México. CP 45220

Teléfono: (0133) 37 77 00 22, Fax: (01 33) 31 51 01 50, Correo electrónico:

Pgarmenta@gruporimsa.com.mx

Fuentes de apoyo: El presente estudio fue financiado por el Laboratorio: Representaciones e Investigaciones Médicas S.a de C.V y realizado en la unidad de investigación clínica de la casa Matriz.

RESUMEN

INTRODUCCION

El sobrepeso y obesidad son problemas que afectan a cerca de 70% de la población, entre los 30 y 60 años, dicha incidencia en aumento requiere utilizar nuevas estrategias que faciliten la reducción de peso en dichos pacientes. La estrategia propuesta en el presente estudio fue Clorhidrato de Sibutramina 15 mg / Tartrato de L Carnitina 600 mg vía oral, mas dieta y ejercicio.

OBJETIVO:

Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación: sibutramina/carnitina para reducción de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad

MATERIAL Y METODOS:

El ensayo clínico, prospectivo, longitudinal no comparativo, incluyó 60 sujetos, para recibir tratamiento farmacológico (sibutramina/carnitina) en combinación fija, adicionalmente un programa alimenticio de 1500 Kcal. durante el ensayo y 12 semanas de actividad física. Los resultados fueron analizados mediante tablas, gráficas y métodos estadísticos.

RESULTADOS: Los resultados mostraron un extraordinario descenso del 7-10% de pérdida de peso, a diferencia del 5% documentado en la literatura con Sibutramina en monofármaco.¹²

Respecto a la seguridad, se documentaron 7 casos de eventos adversos leves (estreñimiento e insomnio)

CONCLUSION:

SIBUTRAMINA/CARNITINA EFICACIA EN LA REDUCCION DE PESO

3

Los pacientes tratados con sibutramina/carnitina logran una pérdida de peso significativa, contando con un buen perfil de seguridad

PALABRAS CLAVE: Sibutramina, carnitina, sobrepeso, obesidad.

Summary

Overweight and obesity are problems that affect about 70% of population, between the 30's and 60's, this incidence in increase requires new strategies that facilitate reduction of weight in Obese patient and overweight. The proposed strategy in this study was the fixed combination of Sibutramine 15mg /Carnitine 600mg, plus diet and exercise.

OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and security of carnitine/sibutramine in combination for reduction of weight in patients with overweight and obesity. In this clinical trial 60 subjects was included. During the assay a nutritional program of 1500 kcal was established, as well as physical activity during 12 weeks. The obtained results showed an unexpected reduction of the 7-10% of weight, in contrast to 5% reported with sibutramine alone in literature.

Report of adverse events: 7 cases of mild adverse event (constipation and insomnia)

Conclusion:

Patients treated with sibutramine / carnitine had a significant weight loss, with a good safety profile.

Key words: sibutramine, carnitine, overweight, obesity.

INTRODUCCIÓN

La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. La causa fundamental de la obesidad y el sobrepeso es un desequilibrio entre el ingreso y el gasto de calorías. ¹ El aumento mundial del sobrepeso y obesidad es atribuible a varios factores entre los que se encuentran: la modificación mundial de la dieta con una tendencia a la ingesta de alimentos hipercalóricos ricos en grasa y azúcares, pero con escasas vitaminas minerales y otros micronutrientes, la tendencia a la disminución de la actividad física debido a la naturaleza cada vez más sedentarias de muchos trabajos y a la creciente urbanización ²

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso como un Índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 25 kg/m², y la obesidad como un IMC igual o superior a 30 kg/m², en tanto que el sobre peso consiste en un incremento de 25 a 29 kg/m². ³

El aumento en la incidencia de la obesidad como un trastorno en el metabolismo de la energía, ha provocado la búsqueda de tratamientos farmacológicos que aborden de manera integral las diferentes causas asociadas a la obesidad, tales como el gasto energético y la ingesta alimentaria.

Los objetivos terapéuticos de la pérdida de peso están dirigidos a mejorar o eliminar las comorbilidades asociadas a la obesidad y disminuir el impacto de las futuras complicaciones médicas relacionadas con el exceso de peso, ya que la obesidad se ha convertido en la segunda causa de mortalidad prematura y evitable ⁵. Además la obesidad se asocia a complicaciones que incluyen alteraciones metabólicas,

respiratorias, cardiovasculares, tumorales, articulares, digestivas, renales, neurológicas, psicológicas y dermatológicas, para el caso de la hipertensión arterial el riesgo se eleva 6.38 veces y otras patologías como el asma y la artritis se relacionan significativamente con la obesidad. ⁴

Bajo estas premisas, los objetivos de pérdida de peso no deben centrarse en alcanzar el peso ideal, sino en conseguir pequeñas pérdidas de peso (entre un 5-10% del peso inicial) pero mantenidas a largo plazo. ⁵ Las herramientas disponibles a nuestro alcance incluyen las consideradas en el presente estudio, tales como cambios en el estilo de vida (plan de alimentación, actividad física, modificación conductual) y la farmacoterapia. ⁵

El presente estudio tiene por objetivo evaluar el efecto sobre la reducción de peso mediante la combinación Sibutramina / Carnitina, en conjunto con una dieta de 1500 Kcal. y ejercicio.

Sibutramina

La sibutramina una amina terciaria que inhibe selectivamente la recaptura de serotonina, noradrenalina y dopamina a nivel central y periférico.

Sibutramina actúa mediante sus metabolitos amina secundaria (M1) y amina primaria (M2), disminuye la ingesta calórica al reducir el umbral de la sensación de saciedad posprandial, a través del aumento en la función central de los sistemas de noradrenalina y serotonina sobre los receptores $\beta 1$ y 5HT 2 A/2C y al elevar el gasto

SIBUTRAMINA/CARNITINA EFICACIA EN LA REDUCCION DE PESO

7

energético al incrementar la tasa metabólica mediante el incremento de la función periférica de noradrenalina en los receptores β_3 .

El incremento paracrino de dichos neurotransmisores, ligandos de los receptores α_1 y β_1 adrenérgicos, así como de los 2A/2C serotoninérgicos, provoca estimulación y mantenimiento de la saciedad por su acción en los núcleos hipotalámicos. ⁶

Colateralmente, la sibutramina limita la regulación a la baja del metabolismo basal asociado a la reducción ponderal y estimula la termogénesis adipocitaria por activación de los receptores periféricos β_3 adipocitarios vía neural-periférica eferente. ⁷

El efecto clínico principal de la sibutramina es el estímulo y el mantenimiento de la saciedad con reducción del hambre-antojo, y se explica por la inhibición de la recaptura de 5-HT (5 Hidroxi-Triptamina o Serotonina) y de noradrenalina en el hipotálamo.

La reducción promedio de la ingesta calórica con sibutramina es de 310 Kcal./día, comparada con placebo.

Dicho déficit energético diario, equivale en un periodo de 3 meses a 27,900 Kcal. ó 4 kg de peso, reducción ponderal que puede ser progresiva a lo largo del tiempo y alcanzar los 12 kg. ¹³

El segundo efecto clínico de la sibutramina es el incremento del gasto energético al aumentar la termogénesis en el tejido adiposo no subcutáneo por estimulación adrenérgica de los receptores β_3 . ⁷ Así la sibutramina produce la reducción ponderal, al limitar la ingesta calórica por estimular y mantener la saciedad, al inhibir la regulación a

la baja del metabolismo basal asociada a la reducción ponderal y al Incrementar el gasto energético por la termogénesis adipocitaria.

La vasta experiencia en ensayos clínicos en el extranjero y en México ha demostrado la eficacia de la sibutramina, la cual además de la pérdida de peso, favorece la reducción de la circunferencia en cintura, disminución de triglicéridos, y elevación del c-HDL ¹

L-Carnitina [beta-hidroxi-butilato (gama N trimetilamonio)] es un constituyente natural de organismos estructurados y particularmente de células de origen animal. La investigación de la función de la carnitina y el metabolismo en humanos se ha incrementado dramáticamente en los últimos 15 años.

El papel de la carnitina en el transporte de ácidos grasos de cadena larga en la matriz mitocondrial ha sido bien establecido en experimentos en animales por varios años.

El trabajo de Engel y Angelini, utilizando mitocondria aislada de un paciente con deficiencia muscular de carnitina, verificó que la carnitina fue necesaria para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga en la mitocondria humana.

Long y Cols. Examinaron la relación entre la concentración de carnitina y la oxidación del oleato en los preparados homogenados de músculo esqueleto humano, así como también para el hígado, riñón y corazón de rata, y músculo esquelético de perro. El contenido de carnitina de estos tejidos varió ampliamente, como lo fue para la concentración de carnitina requerida para la mitad máxima de la oxidación de ácidos grasos in Vitro.

SIBUTRAMINA/CARNITINA EFICACIA EN LA REDUCCION DE PESO

9

Sin embargo, concluyeron que para cualquier tejido dado el contenido normal de carnitina fue puesto a un nivel necesario para un ritmo óptimo de oxidación de ácidos grasos de cadena larga.

Con respecto a la relación de Carnitina - Lipólisis, se han investigado los efectos lipolíticos de la carnitina en adipositos 3T3-L1. La L carnitina en 10 – 100 nM suprimió la acumulación de lípidos. La liberación de glicerol y de ácidos grasos libres fue aumentada significativamente en 1.5 a 1.7 con 100 nM de L carnitina

Adicionalmente los niveles de mRNA de la hormona sensitiva a lipasa, la carnitina palmitil transferasa I a y la acetil coenzima a, las cuales participan en el catabolismo lipídico fueron aumentadas tras la administración de 100 nM de L carnitina, por otro lado la expresión de los receptores activados por proliferadores del peroxisoma (PPARs) y su unión a proteínas fijadoras de ácidos grasos, las cuales están relacionadas en la adipogénesis son reguladas a la baja mediante L carnitina en adipositos 3T3 ($p < .05$) todo esto sugiere a acción antiobesidad de la L carnitina, la cual podría modular el metabolismo lipídico al estimular la lipólisis y la β oxidación acompañada los cambios correspondientes en la expresión genética y en la expresión y supresión de la expresión de genes adipogénicos ^{9, 10}

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es un ensayo clínico, no controlado, no aleatorizado, que se realizó del 6 de noviembre 2006 hasta el 20 de febrero del 2007, la muestra incluyó 60 sujetos de cualquier sexo, en edades comprendidas entre 18 y 65 años de edad, con IMC $> 27 \text{ kg/m}^2$, sin comorbilidades asociadas, adscritos a centros de atención primaria, en la Venta del Astillero, Zapopan Jalisco.

Se instauró un tratamiento farmacológico a base de: Clorhidrato de sibutramina 15 mg/ Tartrato de L-Carnitina 600 mg en combinación fija a dosis de una cápsula cada 24 horas por las mañanas durante 12 semanas, adicionalmente se estableció un programa alimenticio de 1500 Kcal. durante el ensayo, y actividad física durante 12 semanas.

Los criterios de inclusión fueron: sujetos masculinos o femeninos mayores de 18 años con IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ sin comorbilidades asociadas.

Previo firma del consentimiento informado entendiendo la naturaleza del estudio y dando su autorización para ingresar en un régimen alimenticio de 1500Kcal/día y actividad física al menos durante 20 minutos diarios.

Los grados de sobrepeso y obesidad se consideraron de la siguiente forma: Sobrepeso IMC 25-29.9 Kg/m, Obesidad grado I 30 – 34.9 kg/m, Obesidad grado II de 35 – 39.9 kg/m y obesidad grado III $> 40 \text{ kg/m}^2$

Los criterios de exclusión fueron: sujetos menores de 18 años, mujeres embarazadas o lactando, antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, antecedentes de crisis convulsivas por cualquier etiología, antecedentes de insuficiencia renal o hepática, antecedentes de abuso de drogas. Pacientes tratados con medicamentos activos sobre SNC, IMAO, Serotoninérgicos, Pacientes migrañosos

tratados con sumatriptan, dihidroergotamina, opioides, dextrometorfano, meperidina, pentazocina, fentanilo litio triptófano, pacientes bajo tratamiento con medicamentos que inhiben el metabolismo en la vía del citocromo P450 (3 A 4) como eritromicina y ketoconazol, antecedentes de grandes cantidades de consumo de alcohol, pacientes con falla de cualquier órgano. Y también se excluirán pacientes que presente cualquier evento adverso que a criterio del investigador ameriten la suspensión del tratamiento y pacientes que no asistan a las citas de seguimiento o que alteren la posología del medicamento

Se realizaron mediciones antropométricas básicas, como peso, talla, IMC. La presión arterial se determinó con el individuo sentado y en reposo, considerándose el promedio de dos mediciones, realizada al ingreso y en forma semanal hasta el término del estudio.

La evaluación de la eficacia se consideró en base al Índice de masa corporal (IMC), ya que es el índice utilizado por la mayoría de los estudios epidemiológicos y el recomendado por diferentes sociedades médicas y organizaciones de salud internacionales dada su reproductibilidad y capacidad de reflejar la adiposidad en la mayoría de la población ¹¹

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, IMC, la pérdida de peso expresada en Kg y en porcentaje con respecto al basal, y presión arterial.

El Análisis estadístico fue realizado con la obtención de medias, desviación estándar, gráficas y tablas.

ÉTICA:

SIBUTRAMINA/CARNITINA EFICACIA EN LA REDUCCION DE PESO

12

El presente estudio fue realizado en conformidad con los principios éticos que tienen origen en la declaración de Helsinki y es consistente con las buenas prácticas clínicas para investigaciones con productos farmacéuticos

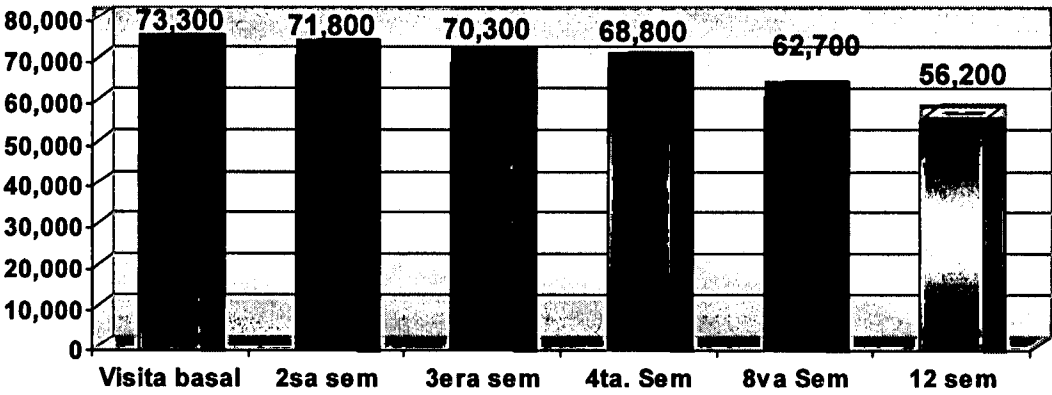
RESULTADOS.

De los 60 pacientes incluidos, 54 fueron del sexo femenino (90%) y 6 del sexo masculino (10%), con un promedio de edad de 33.2 ± 6.3 años, el IMC promedio a su ingreso fue de 36.75 kg/m^2 , siendo el promedio de peso corporal de 73,300 kg. Tabla 1.

CUADRO 1. Variables

Edad	33.2 ± 6.3 años
Peso	73,300 kg
Talla	158 cms.
IMC	36.75 kg/m ²
Presión arterial	118/76 mmHg.

Grafica 1. Pérdida en Kg. de peso durante las primeras cuatro semanas.



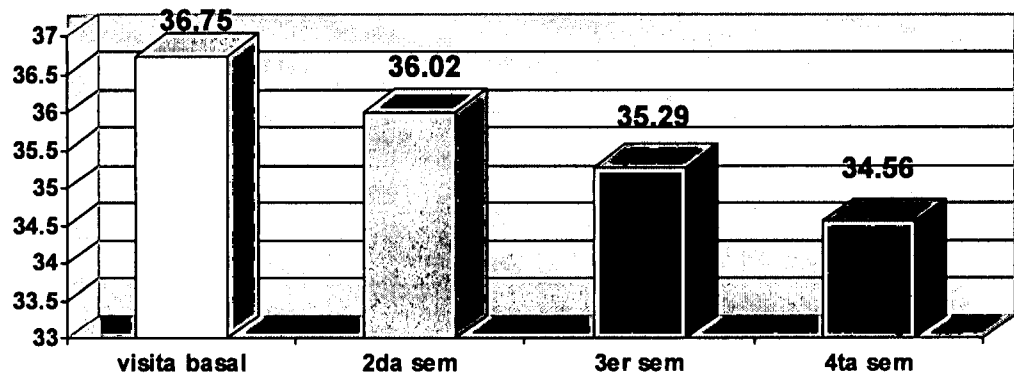
En esta gráfica se puede observar un descenso promedio de 4.5 kg promedio tras 4 semanas de tratamiento y de 17.100 kg a las 12 semanas

SIBUTRAMINA/CARNITINA EFICACIA EN LA REDUCCION DE PESO

16

Con respecto al IMC inicialmente calculado en 36.75kg/m^2 al final de la cuarta semana de terapia sostenida se determinó un IMC promedio de 34.56 kg/m^2 . Grafica 2

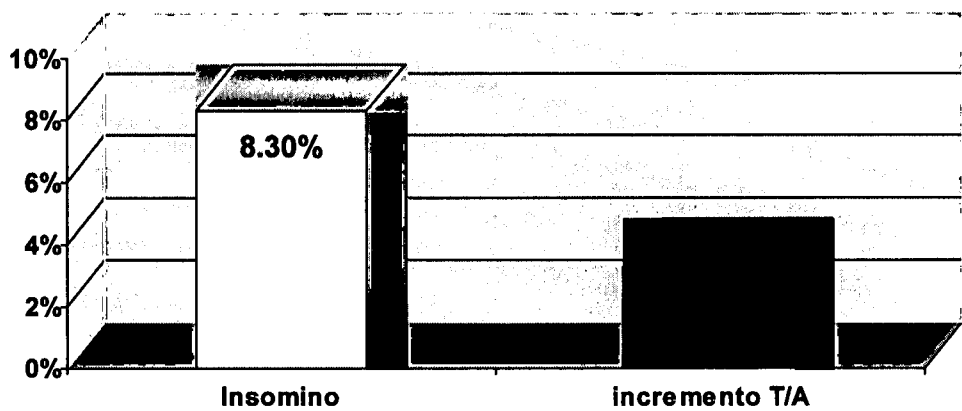
Grafica 2. Porcentaje de IMC durante las primeras cuatro semanas



En esta gráfica se puede observar un descenso del 2.19% del IMC después de 4 semanas de tratamiento

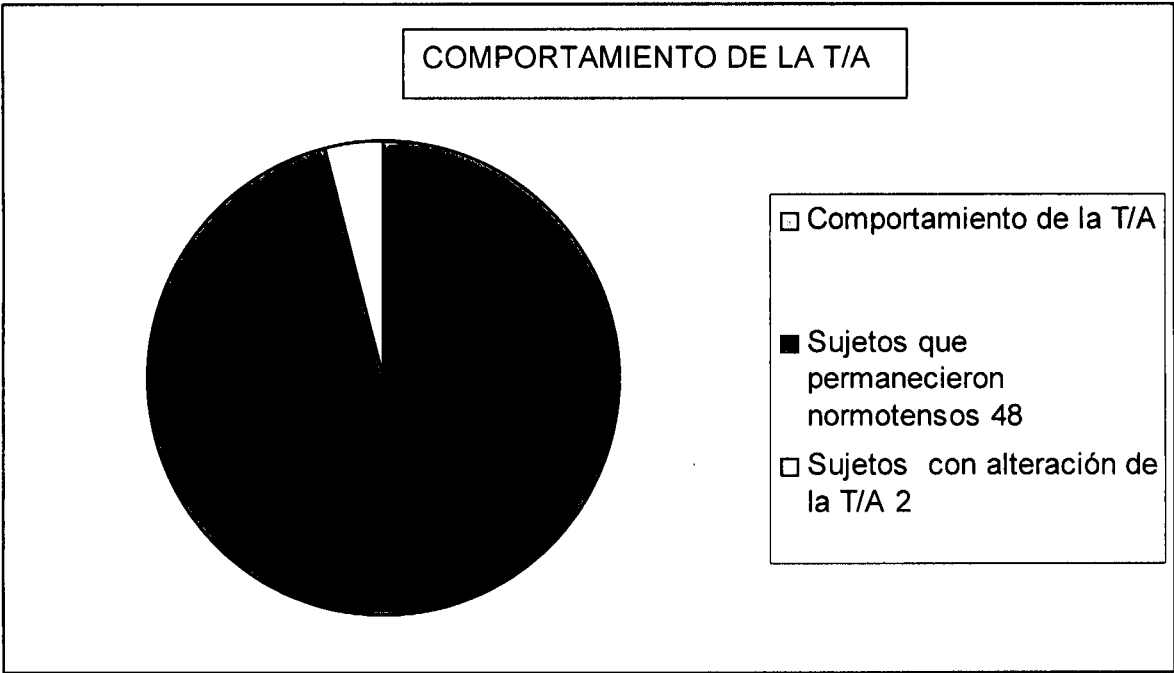
En lo que respecta al reporte de eventos adversos, se documentaron en 5 sujetos insomnio por más de 48 hrs. (8.3%), 2 casos de incremento de la presión arterial > 120/80 mmHg (3.3%).
Todos los eventos adversos reportados fueron excluidos del estudio (N= 60; N= 50).

Grafica 3. Eventos adversos



Se documentaron 5 sujetos con insomnio por más de 48 hrs. (8.3%) y 2 casos de incremento de la presión arterial > 120/80 mmHg (3.3%).

Pacientes Que desarrollaron Hipertensión arterial

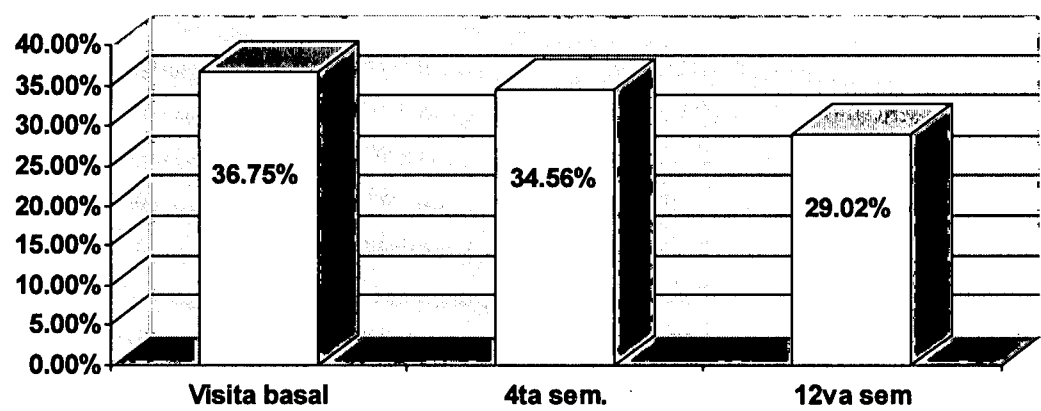


De los 50 pacientes sólo 2 (3.30%) desarrollaron HTA.

Las cifras de presión arterial se mantuvieron dentro del rango de la normalidad en 58 sujetos (96%).

De la semana cinco a la semana doce continuaron con reducción de peso 1.5 kg/ semana en promedio, el índice de masa corporal descendió al finalizar el estudio logrando alcanzar 29.02 kg/m². Grafica 4.

Grafica 4. Porcentaje de IMC al finalizar el estudio



En esta gráfica se puede observar un descenso del 7.73% del IMC tras 12 semanas de tratamiento

SIBUTRAMINA/CARNITINA EFICACIA EN LA REDUCCION DE PESO

23

De los 50 sujetos concluyeron el estudio, no se reportaron eventos adversos posterior a la semana cuarta, las cifras de presión arterial se mantuvieron sin incremento, la pérdida de peso promedio fue de 1.5 kg/ semana hasta el final del tratamiento

DISCUSION

Este es el primer estudio en la literatura que muestra la pérdida de peso de los pacientes que reciben sibutramina/carnitina en régimen con dieta y ejercicio.

La disminución del 5 al 10% del peso corporal genera beneficios clínicos asociados con la disminución de factores de riesgo cardiovasculares. En este estudio, el 96% de los pacientes perdió el 7.89% peso en comparación con la visita basal en un plazo de 12 semanas. Otros beneficios son la reducción de los costos sanitarios, disminución del riesgo de diabetes, mejoras en el perfil lipídico y mejoras en la T/A ¹²

Estudios previos han demostrado pérdidas inferiores de peso con Sibutramina en monofármaco ¹², que las observadas en el presente ensayo clínico y también se ha observado que los sujetos que no pierden al menos el 2% del peso en las primeras semanas, no se beneficiarán con el tratamiento a largo plazo, por lo que con los resultados que mostró la combinación sibutramina/carnitina a corto plazo (12 semanas) de una pérdida de peso del 7.89%, expresan que en los pacientes con obesidad moderada y severa la farmacología deberá ser incluida como parte fundamental de una estrategia de tratamiento crónico, dando una pauta de solución al problema de la obesidad conjuntamente con un plan de alimentación hipocalórico y actividad física para lograr mejores resultados a largo plazo.

Aún con estos resultados, ningún fármaco (monofármaco o combinación), en forma exclusiva podrán dar solución al problema de la obesidad, por lo tanto deberá ser considerada una herramienta útil, cuando se adjunta a la dieta terapia, el ejercicio y la modificación de la conducta.

Hasta nuestro conocimiento no hay otro estudio publicado para la evaluación de la combinación sibutramina carnitina en conjunto con medidas generales (dieta y ejercicio) por tanto se considera la principal fortaleza del estudio. Por otro lado se pueden observar limitaciones, como

SIBUTRAMINA/CARNITINA EFICACIA EN LA REDUCCION DE PESO

25

ser un estudio no comparativo y no disponer de ciertas mediciones como cintura, cadera y estudios de laboratorio

CONCLUSIÓN:

Tras el presente ensayo clínico realizado sobre 60 pacientes, se concluye que el tratamiento del sobrepeso y de la obesidad con Clorhidrato de Sibutramina 15 mg / Tartrato de L Carnitina 600 mg, mas un régimen alimentario apropiado y actividad física por al menos 20 minutos diarios es eficaz en la reducción de peso. Esto se afirma debido a que se pudo constatar un descenso en el IMC promedio de 2.19% después de 4 semanas de tratamiento y un 7.73% a las 12 semanas, y una pérdida de peso corporal promedio de (7% a 10%) a las 4 semanas, lo cual cumple satisfactoriamente con la expectativa, ya que los objetivos del tratamiento no se deben centrar en alcanzar el peso ideal necesariamente, sino en conseguir pequeñas pérdidas de peso, y mantenerlas a largo plazo.⁵ Y por otro lado el descenso de peso fue mayor que el registrado en otros estudios con sibutramina como monofármaco¹²

La consecuente pérdida de peso coadyuva a la prevención de diversos factores de diversos riesgos, tales como el cardiovascular, alteraciones metabólicas, respiratorias, tumorales, articulares, digestivas, renales, neurológicas, psicológicas y dermatológicas⁴

Por otro lado se pudo corroborar la seguridad de la combinación Clorhidrato de Sibutramina 15 mg / tartrato de L Carnitina 600 mg, ya que sólo se documentaron reacciones adversas leves y esperadas, las cuales consistieron en: 5 sujetos insomnio por más de 48 hrs. (8.3%), 2 casos de incremento de la presión arterial > 120/80 mmHg (3.3%). Y posterior a la cuarta semana de tratamiento las cifras de presión arterial se mantuvieron sin incremento.

Tras estos resultados se puede considerar la propuesta Clorhidrato de Sibutramina 15 mg / Tartrato de L Carnitina 600 mg, como una herramienta útil, efectiva y segura para el tratamiento de la obesidad y sobrepeso, la cual debe acompañarse de un programa dietético adecuado,

ejercicio y modificaciones en el estilo de vida, ya que la terapia farmacológica aislada rara vez da solución al problema de obesidad y sobrepeso

Referencias.

- 1 Roberto Tapia Conyer El manual de salud pública segunda edición 2006 Capitulo 3 Obesidad
- 2 Organización mundial de la salud. Obesidad y sobrepeso. Ginebra OMS Septiembre 2006 Nota descriptiva no. 311
- 3 Lawrence M Tierney SJ, MA. Diagnóstico clínico y tratamiento 41 ed. México Editorial Manual Moderno; 2006:961-1106
- 4 Mokdad et al prevalence of obesity, diabetes and obesity related health risk factors 2001 JAMA 2003;289 76-79
- 5 Mokdad A H Marks JS Stroup Gerberding JL Actual causes of death in United States JAMA 2004;291
- 6 Gundlach C, Martin KF, Heal DJ, Schjott, Auerbach SB. In vivo criteria to differentiate monoamine reuptake inhibitors from releasing agents: sibutramine is a reuptake inhibitor. J Pharmacol Exp Ther 1997; 283: 581-591.
- 7 Walsh KM, Leen E, Lean MEJ. The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23: 1009-1015.
- 8 Morales VEC y cols. Obesidad. Un problema de peso Rev Mex Cardiol 2007; 18 (4): 163-172
- 9 Mak-Soon Lee, L-Carnitine Stimulates Lipolysis via Induction of the Lipolytic Gene Expression and Suppression of the Adipogenic Gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes JOURNAL OF MEDICINAL FOOD J Med Food 9 (4) 2006, 468-473
- 10 Lee MS L-carnitine stimulates lipolysis via induction of the lipolytic gene expression and suppression of the adipogenic gene expression in 3T3-L1 adipocytes. J Med Food. 2006 Winter;9(4):468-73
- 11 Miguel A Rubio Consenso SEEDO 2007 para la evaluación de sobrepeso y la obesidad y establecimiento de intervención terapéutica
- 12 Lorenzo García Ponte Rev Esp Econ Salud 2003;2(6):342-349
- 13 Tein I, Bukovac SW, Xie-ZW: Characterization of the human plasmalemmal carnitine transporter in cultured skin fibroblasts. Arch Biochem Biophys 1996;329:145-155.

- 14 Youn-Soo Cha PhD Asia Pac J Clin Nutr 2008;17(S1):306-308 Effects of L-carnitine on obesity, diabetes, and as an ergogenic aid
- 15 Maebashi M, Sato M, Kawamura N, Imamura A, Yoshinaga K: Lipid lowering effect of carnitine in patients with IV hyperlipoproteinemia. Lancet 1978;14:805-807.
- 16 Francis P Kuhajda Modulation of carnitine palmitoyltransferase-1 for the treatment of obesity Current Opinion in Investigational Drugs 1472 2007
- 17 Charles J. Rebouche Metabolismo de la carnitina y función en humanos Ann. Rev. Nutr. 1986 6:41-66
- 18 Jones SP et al. Long term weight loss with sibutramine. Int J Obes Relat Metab Disord, 1995; 19:41.
- 19 Apferlbaum M et al. Long term maintenance of weight loss after a very low calorie diet : a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. Am J Med, 1999; 106: 179-184.
- 20 James WP, Astrup A. For de STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. Lancet 2000; 356:2119-2125.
- 21 Clouet, P., Sempore, G., Tsoko, M., Gresti, J., Demarquoy, J., Niot, I., Bezard, J. & Martin-Privat, P. (1996) Effect of short- and long-term treatments by a low level of dietary L-carnitine on parameters related to fatty acid oxidation in Wistar rat. Biochim. Biophys. Acta 1299:191-197.
- 22 Encuesta nacional de Salud y nutrición ENSANUT 2006



TÍTULO DE PATENTE NO. 270324

Titular(es): WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG

Domicilio(s): Baarestrasse 73, CH-6302, Zug, SUIZA

Denominación: COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN SUSTANCIAS INHIBIDORAS DE LA RECAPTURA DE NORADRENALINA, DOPAMINA Y SEROTONINA, COMBINADAS CON UN AMINOACIDO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y SOBREPESO.

Clasificación: Int.Cl.8: A61K31/00; A61K31/137; A61K31/205; A61P3/04

Inventor(es): MA. ELENA GARCIA ARMENTA; VICTOR GUILLERMO ALVAREZ OCHOA; JOSEFINA SANTOS MURILLO; PATRICIA GARCIA ARMENTA

SOLICITUD

Número:	Fecha de presentación:	Hora:
PA/a/2005/014089	20 de diciembre de 2005	18:29

PRIORIDAD

País:	Fecha:	Número:
-------	--------	---------

ESTA PATENTE CONCEDE A SU TITULAR EL DERECHO EXCLUSIVO DE EXPLOTACIÓN DEL INVENTO RECLAMADO EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO Y TIENE UNA VIGENCIA IMPRORROGABLE DE VEINTE AÑOS CONTADOS A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD, QUE ESTARÁ SUJETA AL PAGO DE LA TARIFA CORRESPONDIENTE.

Fecha de expedición: 23 de septiembre de 2009

EL DIRECTOR DIVISIONAL DE PATENTES

QUÍM. FABIÁN R. SALAZAR GARCÍA



MX/2009/90371