

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 045**

51 Int. Cl.:

A61K 31/221 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2006 E 06754750 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 1874288**

54 Título: **Acetil-L-carnitina para la prevención de la neuropatía diabética periférica dolorosa**

30 Prioridad:

26.04.2005 EP 05009056

26.04.2005 US 114224

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.10.2013

73 Titular/es:

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE

RIUNITE S.P.A. (100.0%)

VIALE SHAKESPEARE 47

00144 ROMA, IT

72 Inventor/es:

CALVANI, MENOTTI y

AMATO, ANTONINO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 425 045 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Acetil-L-carnitina para la prevención de la neuropatía diabética periférica dolorosa.

La presente invención se refiere al uso de acetil-L-carnitina (ALC) para la preparación de un medicamento para la prevención de la neuropatía periférica dolorosa, caracterizada por dolor, parestesia o hiperestesia, en pacientes que padecen diabetes tipo 2.

La neuropatía diabética es la neuropatía periférica más frecuente en el mundo occidental e incluye diferentes formas de neuropatía, la más común de las cuales es la polineuropatía diabética.

El cuadro anatómico-patológico de la neuropatía diabética periférica consiste en una pérdida de fibras no específica focal o generalizada, con desmielinización asociada a anomalías estructurales o endoneuronales del tejido conjuntivo o de los vasos pequeños.

Varias anomalías metabólicas y diversos cambios bioquímicos han sido documentados tanto en modelos experimentales de diabetes como en pacientes diabéticos, incluyendo un aumento en el metabolismo de la glucosa y una reducción en mioinositol.

Los síntomas característicos de la polineuropatía diabética consisten en la presencia de ardor o dolor lancinante acompañado de signos clínicos de deterioro simétrico de la sensibilidad, la motilidad y/o de los reflejos tendinosos profundos, siendo dichos síntomas predominantes en los segmentos distales de las extremidades inferiores.

La neuropatía diabética periférica es causada por la hiperglucemia y el desequilibrio metabólico secundario a la hiperglucemia y la isquemia de los vasos de los nervios son los mecanismos patogénicos mejor conocidos.

Muchas variables pueden acelerar o reducir los tiempos cuando se establecen los síntomas característicos de la neuropatía diabética periférica, en general, y la neuropatía periférica dolorosa, en particular; por ejemplo, un buen control metabólico de los niveles de glucosa en el suero sanguíneo sin duda puede retrasar verdaderamente la aparición de dichos síntomas.

El uso de acetil-L-carnitina para la prevención de la neuropatía periférica dolorosa en pacientes que padecen diabetes tipo 2 nunca se había descrito anteriormente.

En la bibliografía se pueden encontrar numerosas publicaciones que tratan de demostrar o aclarar la función terapéutica de la acetil-L-carnitina en el tratamiento de una serie de síntomas, incluyendo el dolor neuropático, en el curso de la neuropatía diabética, pero estas publicaciones no reivindican ni sugieren que la acetil-L-carnitina sea un compuesto útil para la prevención de la neuropatía periférica dolorosa en pacientes que padecen diabetes tipo 2.

En *Diabetes Care*, 2005, Jan; 28(1): 89-94 se describe que el tratamiento con ALC es útil para aliviar los síntomas de dolor y para regenerar las fibras nerviosas, en pacientes que padecen neuropatía diabética estabilizada.

En "*Giornale Italiano di Diabetologia*, 1998, V.18, 30-31" se describe el uso de acetil-L-carnitina para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes que padecen polineuropatía sensitivomotora.

En *Drugs in Research and Development* 2002, Vol 3 (4), pp 223-31, se describe el uso de acetil-L-carnitina para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con neuropatía diabética.

En *Diabetologia* 1995, VOL/ISS/PG. 38/1 (123) se describe el uso de acetil-L-carnitina para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes que padecen neuropatía diabética.

En "*IL GIORNALE DEI CONGRESSI MEDICI*, 5, 14-19, 1993" se describe el uso de acetil-L-carnitina para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes que padecen neuropatía diabética en el tratamiento con insulina o agentes antidiabéticos orales.

En *J. of the American Diabetes Association*, June 2002, Vol 51, Supplement 2, se describe el uso de acetil-L-carnitina para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes que padecen neuropatía diabética.

En *CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETA ITALIANA DI NEUROFISIOLOGIA CLINICA, ABSTRACTS, PERUGIA* 1-4 de junio, 1994, p. 98, se describe el uso de acetil-L-carnitina para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes que padecen neuropatía diabética.

En *Clin. Drug Invest.*, Vol 10 (6), pp 317-22, 1995, se describe el uso de acetil-L-carnitina para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes que padecen neuropatía diabética.

En *Int. J. Clin. Pharm. Res.* (XII), 5/6; 243, la acetil-L-carnitina previene la pérdida de sustancia P en el nervio ciático y en la médula espinal lumbar de animales diabéticos.

En *Int. J. Clin. Pharm. Res.* XV (1): 9-15; 995, se describe el uso de acetil-L-carnitina para el tratamiento del dolor en pacientes que padecen neuropatía diabética.

En *Journal of the Neurological Sciences*, 1997, Suppl. del Vol. 150 se describe que la acetil-L-carnitina mejora la velocidad de conducción nerviosa en pacientes diabéticos que padecen polineuropatía.

5 En el IX CONGRESSO NAZIONALE SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA CLINICA; II CONGRESS MEDITERRANEAN SOCIETY CLINICAL PHARMACOLOGY "THERAPEUTIC ADVANCES AND NEW HEALTH PROBLEMS", Venecia, 8-10/10/1991 ABS, se describe el efecto del tratamiento con acetil-L-carnitina en 500 pacientes que padecen neuropatía periférica de diversos orígenes diferentes.

En *Drugs* 1997 Sept: 54 (3) 414 a 421 se indica que la acetil-L-carnitina mejora la velocidad de conducción nerviosa en pacientes diabéticos que padecen neuropatía.

10 La patente de EE.UU. 4.751.242 describe el uso de acetil-L-carnitina para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con neuropatía periférica de diversos orígenes, incluyendo la neuropatía diabética periférica.

15 El documento WO 02096409 se refiere al uso de acetil-L-carnitina para la preparación de un medicamento con actividad analgésica de "tipo presintomático". Se entiende por analgesia "presintomática" una estrategia terapéutica que implica la administración temprana de una sustancia, con relación al episodio doloroso, capaz de bloquear la entrada del estímulo doloroso en el sistema nervioso central, evitando de este modo la respuesta facilitadora evocada por el impulso nocisensible a la médula espinal. La eficacia de un fármaco analgésico "presintomático" de acuerdo con la descripción en el documento WO 02096409 depende no sólo de cuándo se inicia el tratamiento con relación al episodio doloroso, sino también de la capacidad eficaz del fármaco para prevenir las alteraciones de los mecanismos centrales de sensibilización al dolor.

20 El documento WO 02096409, como un ejemplo de terapia del dolor preventiva, indica la prevención del dolor que se produce después de una operación quirúrgica.

En estos estudios, nunca hay ninguna descripción ni sugerencia del uso de ALC para la prevención de la neuropatía periférica dolorosa en pacientes que padecen diabetes tipo 2.

En el campo de la medicina no se conocen fármacos que sean útiles para la prevención de la neuropatía periférica dolorosa en pacientes que padecen diabetes tipo 2.

25 Se ha encontrado ahora que la acetil-L-carnitina se presta a ser empleada como un agente útil para la preparación de un medicamento para la prevención de la neuropatía periférica dolorosa en pacientes que padecen diabetes tipo 2.

30 El objeto de la presente invención es, por consiguiente, el uso de acetil-L-carnitina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la prevención de la neuropatía periférica dolorosa en pacientes que padecen diabetes tipo 2, en el que dicha neuropatía periférica dolorosa se caracteriza por síntomas seleccionados del grupo que consiste en dolor, parestesia e hiperestesia.

Se entiende por sal farmacéuticamente aceptable de acetil-L-carnitina cualquier sal de esta última con un ácido que no dé lugar a efectos tóxicos no deseados. Estos ácidos son bien conocidos por los farmacólogos y expertos en tecnología farmacéutica.

35 Ejemplos de dichas sales son, por ejemplo, cloruro, bromuro, orotato, aspartato ácido, citrato ácido, magnesio-citrato, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, magnesio-fumarato, lactato, maleato y maleato ácido, mucato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato ácido, glucosa-fosfato, tartrato, tartrato ácido, magnesio-tartrato, 2-amino-etanosulfonato, magnesio-2-amino-etanosulfonato, colina-tartrato y tricloroacetato.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

40 **Ejemplo 1 (ensayo clínico bm 14329)**

Se realizó un ensayo clínico controlado por placebo, doble ciego, aleatorio, multicéntrico con una duración de 52 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 que padecían neuropatía diabética periférica.

Los pacientes fueron tratados con acetil-L-carnitina a una dosis de 0,5 gramos o 1 gramo, tres veces al día, o con placebo, durante 52 semanas.

45 Los pacientes incluidos en el estudio eran pacientes de sexo masculino y femenino y tenían de 18 a 70 años, en los que la diabetes había sido diagnosticada hacía más de un año y que presentaban HbA1c mayor de 5,9%.

Después de 12, 26 y 52 semanas de tratamiento, la presencia e intensidad del dolor, parestesia e hiperestesia, entre otras variables, se evaluaron como síntomas característicos de la neuropatía periférica dolorosa en pacientes que en el momento de la inclusión no presentaban dichos síntomas.

50 Al final del ensayo clínico, el análisis estadístico de los resultados obtenidos mostró que el tratamiento con ALC durante 26 o 52 semanas era capaz de curar los síntomas de la neuropatía periférica diabética que ya estaban pre-

sentes al comienzo del ensayo clínico. El efecto curativo no era el mismo en toda la población tratada, sino que era mejor sólo en los pacientes con diabetes tipo 2.

5 El procesamiento posterior de los datos experimentales de este ensayo clínico mostró, de forma inesperada y sorprendente, que la acetil-L-carnitina era capaz no sólo de curar, sino también de prevenir los síntomas típicos de la neuropatía diabética periférica dolorosa, incluyendo dolor, hiperestesia y parestesia, en pacientes que al comienzo del ensayo no presentaban dichos síntomas.

Incluso más sorprendente fue el descubrimiento de que dicha actividad preventiva estaba presente sólo en pacientes que padecían diabetes tipo 2 y a la mayor dosis del fármaco administrado.

10 Los resultados en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con ALC a la dosis de 3 gramos/día se recogen en las Tablas 1-3 siguientes.

TABLA 1

Síntoma	Placebo (n = 152 pacientes)		Acetil-L-carnitina, 3,0 g/día (n = 217 pacientes)		Significación (valor de P, Prueba exacta de Fisher)
	Basal	12 semanas	Basal	12 semanas	
					PLACEBO FRENTE A ALC
Dolor	0%	27,0%	0%	17,1%	0,027
Dolor, hiperestesia, parestesia	0%	50,0%	0%	35,5%	0,007

TABLA 2

Síntoma	Placebo (n = 152 pacientes)		Acetil-L-carnitina, 3,0 g/día (n = 217 pacientes)		Significación (valor de P, Prueba exacta de Fisher)
	Basal	26 semanas	Basal	26 semanas	
					PLACEBO FRENTE A ALC
Dolor	0%	27,0%	0%	20,3%	0,11
Dolor, hiperestesia, parestesia	0%	51,6%	0%	38,6%	0,007

TABLA 3

Síntoma	Placebo (n = 152 pacientes)		Acetil-L-carnitina, 3,0 g/día (n = 217 pacientes)		Significación (valor de P, Prueba exacta de Fisher)
	Basal	52 semanas	Basal	52 semanas	
					PLACEBO FRENTE A ALC
Dolor	0%	32,9%	0%	29,5%	0,494
Dolor, hiperestesia, parestesia	0%	59,2%	0%	47,5%	0,027

Ejemplo 2 (Ensayo clínico BM 14330)

15 Se realizó un ensayo clínico controlado por placebo, doble ciego, aleatorio, multicéntrico con las mismas características que el ensayo clínico que se describe en el Ejemplo 1.

Los resultados obtenidos en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con ALC a la dosis de 3 gramos/día se recogen

en las Tablas 4-6 siguientes.

TABLA 4

Síntoma	Placebo (n = 142 pacientes)		Acetil-L-carnitina, 3,0 g/día (n = 181 pacientes)		Significación (valor de P, Prueba exacta de Fisher)
	Basal	12 semanas	Basal	12 semanas	
					PLACEBO FRENTE A ALC
Dolor	0%	45,1%	0%	27,6%	0,001
Dolor, hiperestesia, parestesia	0%	64,1%	0%	42,5%	0,001

TABLA 5

Síntoma	Placebo (n = 142 pacientes)		Acetil-L-carnitina, 3,0 g/día (n = 181 pacientes)		Significación (valor de P, Prueba exacta de Fisher)
	Basal	12 semanas	Basal	12 semanas	
					PLACEBO FRENTE A ALC
Dolor	0%	45,8%	0%	28,7%	0,002
Dolor, hiperestesia, parestesia	0%	64,8%	0%	43,1%	0,001

TABLA 6

Síntoma	Placebo (n = 142 pacientes)		Acetil-L-carnitina, 3,0 g/día (n = 181 pacientes)		Significación (valor de P, Prueba exacta de Fisher)
	Basal	52 semanas	Basal	52 semanas	
					PLACEBO FRENTE A ALC
Dolor	0%	54,9%	0%	35,9%	0,001
Dolor, hiperestesia, parestesia	0%	66,9%	0%	48,1%	0,001

- 5 Analizando los resultados recogidos en las Tablas 1-6, se puede observar que el compuesto de acuerdo con la invención mostró una capacidad estadísticamente significativa de prevenir la aparición de los síntomas asociados a la neuropatía diabética periférica dolorosa, tales como dolor, hiperestesia y parestesia.

La acetil-L-carnitina es un compuesto conocido, cuyo proceso de preparación está descrito en las patentes de EE.UU. 4.439.438 y 4.254.053.

- 10 La acetil-L-carnitina puede estar en cualquier forma adecuada para administración oral o parenteral a seres humanos.

Basándose en varios factores, tales como la concentración del ingrediente activo y el estado del paciente, el compuesto de acuerdo con la invención puede comercializarse como un suplemento dietético saludable, suplemento nutricional o como un producto terapéutico de venta con receta o sin receta médica.

- 15 Se ha encontrado que, aunque la dosis diaria que se ha de administrar del ingrediente activo antes mencionado depende de la edad, el peso y el estado general del paciente, basándose en la experiencia profesional, para la prevención de la neuropatía diabética periférica dolorosa en pacientes con diabetes tipo 2, es necesario administrar, en dosis múltiples, una cantidad de ALC correspondiente a al menos 3 gramos al día, o una cantidad equimolar de una

de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 El medicamento de acuerdo con la presente invención se puede preparar mezclando el ingrediente activo (sal interna de acetil-L-carnitina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) con excipientes adecuados para la formulación de composiciones para administración enteral (particularmente oral) o parenteral (particularmente intramuscular o intravenosa).

Dichos excipientes son bien conocidos por los expertos en la tecnología farmacéutica.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los ingredientes activos antes mencionados incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables que se preparan por adición de un ácido a la sal interna de acetil-L-carnitina y que no den lugar a efectos tóxicos o secundarios no deseados. La formación de sales por adición de ácidos es una práctica bien conocida en la tecnología farmacéutica.

REIVINDICACIONES

1. Uso de acetil-L-carnitina, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la prevención de la neuropatía periférica dolorosa en pacientes que padecen diabetes tipo 2, en el que dicha neuropatía periférica dolorosa se caracteriza por síntomas seleccionados del grupo que consiste en dolor, parestesia y/o hiperestesia.
- 5
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de la acetil-L-carnitina se selecciona del grupo que consiste en cloruro, bromuro, orotato, aspartato ácido, citrato ácido, magnesio-citrato, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, magnesio-fumarato, lactato, maleato y maleato ácido, mucato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato ácido, glucosa-fosfato, tartrato, tartrato ácido, magnesio-tartrato, 2-amino-etanosulfonato, magnesio-2-amino-etanosulfonato, colina-tartrato y tricloroacetato.
- 10
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la acetil-L-carnitina se administra por vía oral a una dosis de al menos 3 gramos/día.