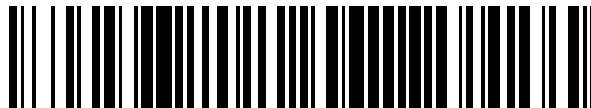


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 497**

51 Int. Cl.:

A61K 31/22 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2005 E 05730316 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 1761257**

54 Título: **Uso de acetil-L-carnitina para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes diabéticos**

30 Prioridad:

01.07.2004 IT RM20040327

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

27.03.2015

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 2 532 497 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

Uso de acetil-L-carnitina para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes diabéticos

5 La invención descrita en la presente se refiere al uso de acetil-L-carnitina para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento con insulina.

La neuropatía diabética es la neuropatía periférica más frecuente en occidente e incluye diferentes formas de neuropatía, entre las cuales las polineuropatía diabética es la más común. El cuadro anatomopatológico de la neuropatía diabética consiste en una pérdida específica de fibras focal o difusa, con desmielinización asociada con anomalías estructurales o intraneuronales del tejido conectivo o de los vasos pequeños.

10 Las causas de la neuropatía diabética no se conocen. Un desequilibrio metabólico secundario a hiperglucemia e isquemia de los vasos de los nervios son los mecanismos patogénicos mejor conocidos.

Se han documentado diversas anomalías metabólicas y modificaciones bioquímicas tanto en modelos experimentales de la diabetes como en pacientes diabéticos, incluyendo un incremento en el metabolismo de la glucosa y una reducción en el mioinositol.

15 Los síntomas característicos de la polineuropatía diabética consisten en la presencia de dolor lancinante o urente acompañado por signos clínicos de deterioro simétrico de la sensibilidad, la movilidad y/o reflejos osteotendinosos; estos síntomas son predominantes en los segmentos distales de los miembros inferiores.

20 Hasta la fecha, el enfoque terapéutico adoptado por los investigadores para el uso de acetil-L-carnitina para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con diabetes no ha tenido en cuenta la selección de los pacientes basada en el tipo de diabetes y el tipo de agentes antidiabéticos recibidos hasta el momento de la inscripción en las pruebas clínicas.

De hecho, en the Journal of the American Diabetes Association Junio 2002, Vol. 51, Supl., se describe una prueba clínica multicéntrica para determinar el efecto del tratamiento con acetil-L-carnitina sobre pacientes neuropáticos con diabetes tipo 1 y tipo 2.

25 Los resultados obtenidos en esta prueba son contradictorios, mostrando mejoras en un grupo pero no en el otro. Al final de la prueba, los autores presentan que en el grupo de pacientes incorporados en Europa no había mejora en los síntomas del dolor, mientras que se registraba una mejora en los grupos americano y canadiense.

Los autores sugieren que se obtenían mejoras mayores en el grupo de pacientes diabéticos tipo 2 con obesidad.

30 En este estudio, además, los autores (dos de los cuales son los inventores en la presente publicación de patente) no comprendían al final de la prueba que habían efectuado que una selección diferente de los pacientes a incorporar habría conducido a resultados diferentes, mejores y menos variables.

Por otra parte, una selección de pacientes diferente habría evitado que se incluyeran pacientes que no responden al tratamiento en la prueba y se trataran con un compuesto que no fuera útil para ellos, es decir, ineficaz, sometiendo así a estos pacientes al riesgo de sufrir efectos secundarios sin recibir ningún beneficio terapéutico.

35 En este caso, gracias a la falta bien conocida de efectos secundarios graves del compuesto de estudio usado, los pacientes que no respondían al tratamiento no eran perjudicados por el fármaco, pero no se podría decir lo mismo si el compuesto de estudio hubiera sido otro fármaco, asociado con efectos secundarios más graves.

40 Así, en esta prueba, los pacientes no se seleccionaban basándose en el tipo de terapia que habían recibido para controlar la hiperglucemia y por lo tanto no se comprendía a qué se debía la causa de la mejora en un grupo y la falta de mejora en el otro grupo.

Un informe publicado en "Giornale Italiano di Diabetologia, 1998, Vol.18, pp. 30-31, abs" describe el efecto del tratamiento con acetil-L-carnitina sobre pacientes diabéticos NIDDM, que sufren polineuropatía sensorimotriz.

Los autores presentan que los resultados obtenidos en este estudio muestran una mejora en los síntomas.

45 En este estudio, además, los pacientes no se seleccionaron basándose en el tipo de terapia que habían recibido para controlar la hiperglucemia hasta el momento de la inscripción en la prueba clínica. Por lo tanto, en este caso, es imposible establecer si una selección de pacientes diferente podría haber conducido o no a resultados experimentales diferentes.

De hecho, los autores sugieren que solo pruebas clínicas adicionales de más duración podrían demostrar la eficacia de la acetil-L-carnitina en la neuropatía diabética periférica.

50 Como se explicará con más detalle en la presente posteriormente, los autores estaban equivocados: no era

incrementando el número de pacientes inscritos en la prueba clínica por lo que los investigadores habrían podido comprender si el compuesto del estudio era activo o no en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica; estos objetivos se podrían alcanzar solo a través de una selección diferente de los pacientes a incluir en la prueba clínica.

5 Un informe publicado en *Drugs in Research and Development* 2002, Vol. 3 (4), pp. 223-31, 2002 describe una prueba clínica en la que se inscribían diabéticos tipo I y II con polineuropatía o multineuropatía distal simétrica.

Los resultados obtenidos en esta prueba clínica muestran que 39% de los pacientes tratados con acetil-L-carnitina de 333 inscritos presentaba una mejora en los síntomas de dolor.

10 En este estudio, además, los pacientes no se seleccionaron basándose en el tipo de terapia que habían recibido para controlar la hiperglucemia, y, por lo tanto, en este caso, además, era imposible comprender cuál era la causa de la mejora o en qué subgrupo de pacientes particular este compuesto es activo y en qué subgrupo de pacientes es ineficaz.

Un informe publicado en *Diabetologia* 1995, Vol/ISS/ p. 38/1 (123) describe el efecto del tratamiento con acetil-L-carnitina sobre pacientes diabéticos con neuropatía diabética periférica tratados con insulina o agentes antidiabéticos orales.

15 Los resultados obtenidos en esta prueba muestran una mejora en los síntomas.

En este estudio, además, los pacientes no se seleccionaron basándose en el tipo de diabetes o el tipo de terapia que habían recibido para controlar la hiperglucemia, y por lo tanto, en este caso, además, era imposible comprender cuál era la causa de la mejora o en qué subgrupo de pacientes particular este compuesto es activo y en qué subgrupo de pacientes es ineficaz.

20 De hecho, los autores sugieren que solo pruebas clínicas adicionales de más duración podrían demostrar la eficacia de la acetil-L-carnitina en la neuropatía diabética periférica.

25 Como ya se mencionó, los autores estaban equivocados: no era incrementando el número de pacientes inscritos en la prueba clínica por lo que los investigadores habrían podido comprender si el compuesto del estudio era activo o no en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica; estos objetivos se podrían alcanzar solo a través de una selección diferente de los pacientes a incluir en la prueba clínica.

En un artículo de "*Il giornale dei congressi medici*, 5, 14-19, 1993" el autor establece que en una prueba clínica 120 pacientes con neuropatía diabética mostraban una clara mejora en los síntomas después del tratamiento con acetil-L-carnitina.

30 El autor de este artículo es uno de los inventores de esta solicitud de patente, y en el momento en el que comentaba, o conocía, esta prueba clínica, no comprendía que una selección diferente de los pacientes a inscribir habría conducido a mejores resultados que los obtenidos.

De hecho, el autor no menciona si los pacientes sufrían diabetes tipo I o tipo II.

35 En este caso, además, una mejor selección de pacientes habría hecho posible excluir pacientes que no responden al tratamiento, lo que les habría evitado tener que tomar un fármaco que para ellos es inútil, ineficaz y potencialmente dañino. Como ya se mencionó, gracias a la falta bien conocida de efectos secundarios graves del compuesto del estudio, los pacientes que no responden al tratamiento no eran perjudicados tomando el fármaco, pero no se podría decir lo mismo si el compuesto del estudio fuera otro fármaco, asociado con efectos secundarios más graves.

40 Así, en este estudio, además, los pacientes no se seleccionaron basándose en el tipo de diabetes que sufrían y por lo tanto era imposible comprender qué subgrupo de pacientes obtenía una mejora del tratamiento con acetil-L-carnitina.

En los resúmenes de the National Congress of the Italian Society of Nephrology, Perugia 1-4 de junio de 1994, p. 98, un informe describe el efecto del tratamiento con acetil-L-carnitina sobre pacientes diabéticos tratados con insulina o con agentes antidiabéticos orales, que sufren neuropatía diabética periférica.

45 Los resultados obtenidos en este estudio muestran una mejora en los síntomas, y los autores sugieren que la mejora en el componente de dolor en el grupo tratado se debe considerar con mucha precaución, entre otras cosas debido al hecho de que no se puede "ponderar" precisamente y van tan lejos como para avanzar complicadas hipótesis de actividad a nivel de las fibras nerviosas.

50 En este estudio, además, los pacientes no se seleccionaron basándose en el tipo de diabetes que sufrían y el tipo de terapia que habían recibido para controlar la hiperglucemia y, por lo tanto, en este caso, además, era imposible comprender qué subgrupo de pacientes obtenía mejora.

Un informe en *Clin. Drug. Invest.*, Vol. 10 (6), pp. 317-22 1995, describe el efecto del tratamiento con acetil-L-

carnitina sobre 426 pacientes con neuropatía periférica de diferentes orígenes, incluyendo 56 pacientes con neuropatía diabética (13,1% de toda la población del estudio). No se proporciona información relativa al tipo de diabetes o el tipo de tratamiento que los pacientes habían recibido para controlar la hiperglucemia.

5 Los resultados obtenidos en este estudio muestran una mejora en los síntomas de dolor y los autores sugieren que se deben llevar a cabo estudios adicionales en subgrupos muy equivalentes individuales de pacientes neuropáticos debido a que en su modelo experimental los grupos no eran suficientemente grandes, y el período de tratamiento no era lo suficientemente largo para que se efectuara el análisis.

10 Como ya se mencionó, en este estudio, además, los autores estaban equivocados: no era incrementando el número de pacientes inscritos en la prueba clínica por lo que los investigadores habrían podido comprender si el compuesto del estudio era activo o no en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica.

Así, en este estudio, además, los pacientes no se seleccionaron basándose en el tipo de diabetes que sufrían y el tipo de terapia que habían recibido para controlar la hiperglucemia y, por lo tanto, en este caso, además, era imposible comprender cuál era la causa de la mejora y en qué subgrupo de pacientes se producía.

15 Un informe de the Journal of the Neurological Sciences, 1997, Supl. al Vol. 150, describe el efecto del tratamiento con acetil-L-carnitina sobre pacientes con polineuropatía.

En este estudio no se proporciona información relativa al tipo de diabetes y al tipo de tratamiento que los pacientes habían recibido para controlar la hiperglucemia.

Los resultados obtenidos en este estudio muestran una mejora en signos objetivos de neuropatía periférica y en la velocidad de conducción nerviosa.

20 Así, en este estudio, además, los pacientes no se seleccionaron basándose en el tipo de diabetes que sufrían y el tipo de terapia que habían recibido para controlar la hiperglucemia y, por lo tanto, en este caso, además, era imposible comprender qué subgrupo específico era el grupo que responde al tratamiento.

25 En los resúmenes de the IX National Congress of the Italian Society of Clinical Pharmacology - II Congress of the Mediterranean Society of Clinical Pharmacology "Therapeutic Advances and New Health Problems", Venecia, 8-10/ 10/ 1991 ABS, un informe describe el efecto del tratamiento con acetil-L-carnitina sobre 500 pacientes con neuropatía periférica de diferentes orígenes. No se proporciona información relativa al tipo de diabetes o al tipo de tratamiento que los pacientes habían recibido para controlar la hiperglucemia.

Los resultados obtenidos en este estudio muestran una mejora en los síntomas.

30 En este estudio, además, los pacientes no se seleccionaron basándose en el tipo de diabetes que sufrían y el tipo de terapia que habían recibido para controlar la hiperglucemia y, por lo tanto, en este caso, además, era imposible comprender cuál era la causa de la mejora y en qué subgrupo de pacientes se producía.

Los autores sugieren que se deben llevar a cabo estudios adicionales en grupos de pacientes más grandes.

35 Como ya se mencionó, en este caso, además, los autores estaban equivocados: no era incrementando el número de pacientes inscritos en la prueba clínica por lo que los investigadores habrían podido comprender si el compuesto del estudio era activo o no en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica; estos objetivos se podrían alcanzar solo a través de una selección diferente de los pacientes a incluir en la prueba clínica.

40 Los resultados obtenidos en las pruebas clínicas citadas anteriormente, que a veces son contradictorios y a veces no presentan contradicciones aparentes, muestran un número de mejoras en los grupos tratados en comparación con los grupos de referencia. En estos estudios, los pacientes no se seleccionaron basándose en el tipo de diabetes o el tipo de terapia que habían recibido hasta el momento de su inclusión en la prueba clínica.

En otras palabras, los autores de estos estudios no planteaban el problema de si, dentro de la población de pacientes inscrita, podría haber un grupo de pacientes que responden al tratamiento y un grupo de pacientes que no responden al tratamiento debido a que no sabían que una selección de pacientes diferente habría conducido a resultados mejores y menos variables.

45 El resultado de la falta de selección de pacientes con criterios de inclusión diferentes de los adoptados era que los autores no fueron capaces de comprender la razón por la que había mejoras en ciertos casos y en otros no. Por esta razón, los autores dotados de mayor sentido crítico declararon que solo incrementando el número de pacientes y la duración de los estudios sería posible demostrar (sin dudas residuales) si el compuesto del estudio era activo o no. La presente invención demuestra que estos autores estaban equivocados, debido a que no era incrementando el tamaño de la población de estudio o la duración de los períodos de tratamiento, usando los mismos criterios de inclusión, por lo que sería posible demostrar que la acetil-L-carnitina es activa para el tratamiento de la neuropatía diabética en los pacientes inscritos en el estudio y tratados. Estos objetivos se alcanzarían solamente adoptando criterios de inclusión diferentes.

50

Ya se conocen usos previos de la acetil-L-carnitina.

Por ejemplo, La Patente de EE. UU. 4.751.242 describe el uso de acetil-L-carnitina para el tratamiento de neuropatías periféricas, de diversos orígenes, incluyendo la neuropatía diabética.

5 En esta patente, no se proporciona información relativa al tipo de diabetes o el tipo de tratamiento que los pacientes habían recibido para controlar la hiperglucemia.

10 En esta patente, no hay una descripción o sugerencia al efecto de que un criterio de inclusión de pacientes diferente hubiera dado mejores resultados terapéuticos. De hecho, una selección de pacientes diferente hubiera evitado que pacientes que no responden al tratamiento se incluyeran en el estudio y se trataran con un compuesto que no fuera útil para ellos, es decir fuera ineficaz, exponiendo así a estos pacientes al riesgo de sufrir efectos secundarios sin recibir ningún beneficio terapéutico.

Como ya se mencionó, en este caso, gracias a la falta bien conocida de efectos secundarios graves del compuesto de estudio usado, los pacientes que no respondían al tratamiento no era perjudicados por el fármaco, pero no se hubiera podido decir lo mismo si el compuesto de estudio hubiera sido otro fármaco, asociado a efectos secundarios más graves.

15 Así, en este estudio, además, los pacientes no se seleccionaron basándose en el tipo de terapia que habían recibido para controlar la hiperglucemia, y por lo tanto era imposible comprender en qué grupo de pacientes tratados se producía la mejora.

Igualmente, se conocen bien uso adicionales de la acetil-L-carnitina.

La Patente de EE. UU, 5192805 se refiere al uso de acetil-L-carnitina en el tratamiento terapéutico del coma.

20 El documento US 6.037.3721128 se refiere al uso de acetil-L-carnitina, isovaleril-L-carnitina y propionil-L-carnitina para incrementar los niveles de IGF-1, para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, neuropatías de los nervios óptico y olfativo, la neuralgia del trigémino y otras patologías.

25 El documento US 6037372 se refiere al uso de una alcanoil-L-carnitina, incluyendo acetil-L-carnitina, para el tratamiento de enfermedades mediadas por glutamato, tales como epilepsia, esquizofrenia, síndrome de fatiga crónica, esclerosis lateral amiotrófica y otras patologías.

Se ha encontrado ahora que la acetil-L-carnitina se presta al uso como un agente eficaz para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con diabetes tipo 2 no tratados con insulina.

30 Como ya se mencionó, el uso de acetil-L-carnitina para el tratamiento de neuropatías ya se conoce. Lo que todavía se desconoce actualmente en el momento de la presentación de la presente solicitud es que la acetil-L-carnitina sea útil para tratar neuropatía diabéticas en pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento con insulina.

Hasta la fecha, en las pruebas clínicas en las que se ha usado acetil-L-carnitina para el tratamiento de la neuropatía periférica en pacientes diabéticos, no se ha hecho distinción entre los diversos tipos de diabetes y los diversos tipos de tratamiento farmacológico que han recibido los pacientes diabéticos.

35 Esta falta de selección de pacientes apropiada suponía el tratamiento de pacientes que (como se demostrará en la parte experimental en la presente posteriormente) no respondían al tratamiento con acetil-L-carnitina, y se obtenían resultados experimentales muy variables que no garantizaban la eficacia completa del compuesto del estudio.

De hecho, en Drugs 1997 Sept: 54 (3) 414-421 se presenta que:

1) la eficacia de la acetil-L-carnitina es escasa;

40 2) en el contexto de los fármacos propuestos para el tratamiento de la neuropatía periférica, hasta la fecha (septiembre de 1997) no hay datos o pruebas clínicas que justifiquen su uso en pacientes diabéticos;

3) una prueba clínica reciente efectuada en Italia en aproximadamente 200 pacientes con neuropatía diabética no ha mostrado ninguna diferencia significativa entre la acetil-L-carnitina y un placebo (Sigma-Tau Pharmaceuticals, datos no publicados, protocolo nº DRN 2003289I/ALC-ST200);

45 4) actualmente no hay fármacos útiles para el tratamiento de la neuropatía diabética debido a (a) la escasa calidad metodológica de la mayoría de las pruebas efectuadas hasta la fecha; (b) duración de las pruebas insuficiente; (c) dificultades metodológicas relacionadas con los criterios de inclusión y exclusión de pacientes;

5) las futuras pruebas clínicas tendrán que tener en cuenta estos problemas.

El experto en la especialidad sabe que desde la fecha de publicación de Drugs 1997 Sept. 54 (3) 414-421 hasta hoy

no ha habido cambios en los criterios de inclusión de pacientes, y por lo tanto las dificultades encontradas para interpretar los resultados han seguido siendo las mismas.

5 Gracias a la presente invención se sabe ahora que un método diferente para seleccionar los pacientes a incluir en pruebas clínicas, y por lo tanto a tratar, habría demostrado la eficacia del compuesto de estudio sin conducir a dudas residuales relativas a la interpretación de los resultados (véase la parte experimental en la presente posteriormente).

El objeto de la presente invención es por lo tanto el uso de acetil-L-carnitina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con diabetes tipo 2 no tratados con insulina.

10 Lo que se entiende por sal farmacéuticamente aceptable de acetil-L-carnitina es cualquier sal de la última con un ácido que no produzca efectos tóxicos o secundarios no deseados. Estos ácidos son muy conocidos por los expertos en la tecnología farmacéutica.

15 Ejemplos de tales sales, aunque no exclusivamente las siguientes, son: cloruro, bromuro, orotato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato magnésico, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, fumarato magnésico, lactato, maleato y maleato ácido, mucato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato ácido, fosfato de glucosa, tartrato, tartrato ácido, tartrato magnésico, 2-amino-etanosulfonato, 2-amino-etanosulfonato magnésico, tartrato de colina y tricloroacetato.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

20 Se efectuaron dos pruebas clínicas controladas por placebo con doble anonimato, idénticas en su diseño experimental, en pacientes con diagnósticos de neuropatía diabética periférica seleccionados según los criterios establecidos en la conferencia de San Antonio, Texas (Diabetes 37:1000-1004, 1988).

Se administró oralmente acetil-L-carnitina en dosis de 1,5 g/día y 3,0 g/día continuamente durante 52 semanas.

25 Un objetivo de los estudios consistía en la posible modificación de la escala analógica visual (VAS, por sus siglas en inglés) (Scott J. Huskisson EC. Graphic representation of pain. Pain 1976;2:175-184) en la determinación subjetiva de síntomas de dolor y los principales parámetros clínicos sensorimotores.

30 Se trataron dos poblaciones de pacientes con diabetes tipo 2, la primera de las cuales comprendía pacientes no tratados con insulina; esta población incluía la presencia de un grupo de referencia de pacientes que no recibían el compuesto de estudio (placebo, Grupo 1) y que se ajustaban a los mismos criterios de inclusión que los pacientes tratados con acetil-L-carnitina (sin tratamiento con insulina).

La segunda población comprendía pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina. Aquí, además, la población incluía un grupo de placebo (Grupo 4) que se ajustaba a los mismos criterios de inclusión que los pacientes tratados con acetil-L-carnitina (con tratamiento con insulina).

Los resultados globales obtenidos en los pacientes de los dos estudios se presentan en las Tablas 1 y 2.

35

Tabla 1

Pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento con insulina			
Grupo	Tratamiento	Resultados	
		VAS	"valor de P" frente al placebo
1	Placebo (n = 28 pts)	3,4 ± 23,3	-
2	Acetil-L-carnitina 1,5 g/día (n = 39 pts)	7,6 ± 34,7	P = N.S.
3	Acetil-L-carnitina 3,0 g/día (n=40 pts)	24,2 ± 32,3	P = 0-006

Tabla 2

Pacientes con diabetes tipo 2 con tratamiento con insulina			
Grupo	Tratamiento	Resultados	
		VAS	"valor de P" frente al placebo
4	Placebo (n = 58 pts)	14,2 ± 32,2	-
5	Acetil-L-carnitina 1,5 g/ día (n = 41 pts)	16,8 ± 30,1	P = N.S.
6	Acetil-L-carnitina 3,0 g/día (n = 57 pts)	25,9 ± 31,2	P = N.S.

5 Los resultados presentados en la Tabla 1 muestran que, al final del tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento con insulina, la acetil-L-carnitina era activa de un modo relacionado con la dosis, es decir sólo a la dosis superior (3 g/día), en comparación con el grupo de placebo.

En contraste, los resultados presentados en la Tabla 2 muestran que el mismo compuesto, usado en pacientes con diabetes tipo 2 con tratamiento con insulina, no mostraba una diferencia estadísticamente significativa en la actividad, incluso a la dosis superior, en comparación con el grupo de referencia.

10 Es interesante apuntar que en la Tabla 2 el grupo de placebo y el grupo de pacientes tratado con la dosis inferior de acetil-L-carnitina (1,5 g/día) presentan puntuaciones de VAS superiores, al final del tratamiento, que los grupos equivalentes de la Tabla 1; se cree que esta diferencia se puede atribuir al efecto del tratamiento con insulina, lo que ya no es detectable a la dosis superior del compuesto de estudio.

15 Si el compuesto de estudio también ha sido activo en los pacientes diabéticos tipo 2 con tratamiento con insulina, la diferencia en la actividad frente al grupo de placebo (Grupo 4) y el grupo que recibe acetil-L-carnitina a la dosis inferior (Grupo 5) se debe haber mantenido en esa población.

20 Los resultados presentados en las Tablas 1 y 2 son la demostración de que las pruebas clínicas llevadas a cabo en el pasado, que no preveían la selección de pacientes según los principios esbozados en la presente invención, mostraban signos de actividad que no se consideraban predictivos de la actividad real en toda la población tratada, sino que eran simplemente respuestas positivas casuales, sin que los investigadores comprendan la razón real de ellas. Estas respuestas estaban provocadas en parte por la mejora clínica real en un número de pacientes y por el efecto placebo en los otros.

La acetil-L-carnitina es un compuesto conocido, cuyo procedimiento de preparación se describe en las patentes de EE. UU. US 4439438 y US 4254053.

25 La acetil-L-carnitina puede estar en cualquier forma adecuada para la administración bucal o parenteral en sujetos humanos.

Basándose en diversos factores, tales como la concentración del ingrediente activo o las condiciones del paciente, el compuesto según la invención se puede comercializar como un suplemento alimenticio o suplemento nutricional, o como un producto terapéutico en venta bien con o bien sin prescripción médica obligatoria.

30 Se ha encontrado que, aunque la dosis diaria del susodicho ingrediente activo que se va a administrar depende de la edad, el peso y el estado general del paciente, usando la experiencia profesional, generalmente es aconsejable administrar, ya sea como una sola dosis o en múltiples dosis, aproximadamente de 1,5 a 5 g/día de acetil-L-carnitina, o una cantidad equimolar de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las dosis preferidas son mayores de 1,5 g/día y pueden ser tan altas como la dosis máxima aconsejable, gracias a la toxicidad extremadamente baja de dicho ingrediente activo.

35 El medicamento según 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 la administración bucal) o para la administración parenteral (particularmente a través de las vías intramuscular o intravenosa).

Los expertos en la tecnología farmacéutica están familiarizados con dichos excipientes.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los susodichos ingredientes activos incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables que se preparan mediante la adición de un ácido a sal interna de acetil-L-carnitina, y que no dan lugar a efectos tóxicos o secundarios no deseados. La formación de sales mediante la adición de un ácido es muy conocida en la tecnología farmacéutica.

REIVINDICACIONES

1. Uso de acetil-L-carnitina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con diabetes tipo 2 no tratados con insulina, en el que se administra oralmente acetil-L-carnitina en una dosis de 3 g/día.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de acetil-L-carnitina se selecciona del grupo que consiste en cloruro, bromuro, orotato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato magnésico, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, fumarato magnésico, lactato, maleato y maleato ácido, mucato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato ácido, fosfato de glucosa, tartrato, tartrato ácido, tartrato magnésico, 2-aminoetanosulfonato, 2-aminoetanosulfonato magnésico, tartrato de colina y tricloroacetato.