

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 619**

51 Int. Cl.:

A61K 31/205 (2006.01)
A61K 31/24 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2008 E 08718141 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2136798**

54 Título: **Composición útil para la prevención de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones en pacientes pre-diabéticos con resistencia a la insulina**

30 Prioridad:

21.03.2007 EP 07104624

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

25.09.2015

73 Titular/es:

**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S.P.A. (100.0%)
VIALE SHAKESPEARE 47
00144 ROMA, IT**

72 Inventor/es:

**CAVAZZA, CLAUDIO y
CARMINATI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 546 619 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

Composición útil para la prevención de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones en pacientes pre-diabéticos con resistencia a la insulina

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al uso de acetil L-carnitina en combinación con un medicamento antihipertensivo, y opcionalmente o una estatina para prevenir o retrasar la instauración de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones clínicas en sujetos pre-diabéticos.

Antecedentes de la invención

- 10 La resistencia a la insulina es una enfermedad silenciosa que aumenta las posibilidades de desarrollar diabetes tipo 2. En el trastorno de la resistencia a la insulina, el músculo, la grasa y las células hepáticas no utilizan la insulina de forma apropiada. El páncreas intenta satisfacer la demanda de insulina, generando más cantidad. El exceso de peso también contribuye a la resistencia a la insulina, porque una cantidad excesiva de grasa interfiere con la capacidad del músculo para usar insulina. La falta de ejercicio reduce todavía más la capacidad del músculo para usar insulina.

- 15 De acuerdo con la American Diabetes Association, la pre-diabetes se puede definir como la situación que se produce cuando los niveles de glucosa en sangre de una persona son más altos que lo normal, pero no suficientemente elevados como para diagnosticar una diabetes. Aproximadamente 11% de las personas con pre-diabetes incluidas en el grupo estándar o de control del Programa de Prevención de la Diabetes desarrolla diabetes tipo 2 cada año durante el periodo medio de seguimiento de tres años. Otros estudios muestran que muchas personas con pre-diabetes desarrollan diabetes tipo 2 en el plazo de 10 años.

- 20 La pre-diabetes se denominó con anterioridad Tolerancia Alterada a la Glucosa (IGT, por sus siglas en inglés), y también ha recibido el nombre de diabetes límite o química. La resistencia a la insulina y la obesidad relacionada con la pre-diabetes pueden ser factores de riesgo más importantes aumentados para la hipertensión, o tensión arterial elevada, que representa uno de los factores de riesgo más importantes para la enfermedad cardiovascular, que puede provocar un infarto de miocardio o un ictus. Si no se trata, la hipertensión puede dar lugar también a una
25 larga serie de trastornos amenazantes para la vida tales como lesiones renales o insuficiencia cardiaca congestiva.

- En consecuencia, las personas con pre-diabetes presentan un riesgo mayor de sufrir una enfermedad cardiovascular. Las personas con pre-diabetes tienen un riesgo 1,5 veces mayor de sufrir una enfermedad cardiovascular, en comparación con las personas con niveles normales de glucosa en sangre, en tanto que en las personas con diabetes, el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares está incrementado en 2 a 4 veces.
30 Nuevamente según la American Diabetes Association, las personas con pre-diabetes pueden retrasar o prevenir el inicio de la diabetes tipo 2. Pueden hacerlo variando su estilo de vida.

En los EE.UU., se estima que unos 20 millones de personas tienen pre-diabetes y esta cifra aumenta rápidamente. Alrededor de 50% de las personas con pre-diabetes tiene probabilidades de desarrollar diabetes tipo 2.

- 35 El diagnóstico precoz es importante. Durante los primeros años de la pre-diabetes o diabetes, las células beta resultan progresivamente dañadas por las altas concentraciones de azúcar en sangre. Habitualmente, cuando se diagnostica la diabetes, la mitad de las células beta ya no son funcionales. Se trata de un proceso irreversible, de modo que las células no pueden volver a producir insulina. Sin embargo, cuando se establece un diagnóstico precoz de pre-diabetes, casi 100% de las células beta son funcionales. Si se llevan a cabo cambios del estilo de vida y se utilizan de inmediato algunos medicamentos contra la diabetes, muchas células beta se mantendrán sanas y harán
40 más sencillo el control de la glucosa en sangre.

La detección y el diagnóstico diferencial de la diabetes o pre-diabetes se pueden realizar por medio de alguna de las pruebas siguientes:

- 45 Prueba de Glucosa en Ayunas, que mide la glucosa en sangre después de una noche de ayuno. Esta prueba adquiere su máxima fiabilidad cuando se realiza por la mañana. Los niveles de glucosa en ayunas de 100 a 125 mg/dl son superiores a lo normal, pero no lo suficiente como para clasificarlos como diabetes. Este trastorno se denomina pre-diabetes o glucosa alterada en ayunas (IFG, por sus siglas en inglés) e indica que el paciente sufre probablemente resistencia a la glucosa desde hace algún tiempo. La IFG se considera un estado pre-diabético, lo cual significa que el paciente tiene una probabilidad mayor de desarrollar diabetes, aunque todavía no la sufre. Los niveles iguales o mayores que 126 mg/dl se asocian normalmente con diabetes.

- 50 Prueba de Tolerancia a la Glucosa, que mide la glucosa en sangre después de un ayuno de 12 horas por la noche y 2 horas después de que el paciente beba un líquido dulce proporcionado por el médico o el laboratorio. Si la glucosa en sangre del paciente se encuentra entre 140 y 199 mg/dl 2 horas después de beber el líquido, la tolerancia a la glucosa del paciente es mayor que la normal, pero no lo suficiente para considerarse diabetes. Esta situación, también una forma de pre-diabetes, se denomina tolerancia alterada a la glucosa (IGT) y, al igual que la IFG, indica
55 antecedentes de resistencia a la insulina y riesgo de desarrollar diabetes.

Niveles iguales o mayores que 200 mg/dl se asocian normalmente con diabetes.

Si las pruebas convencionales demuestran que el paciente tiene IFG o IGT, el médico puede recomendar la introducción de cambios de la dieta y ejercicio para reducir el riesgo de desarrollar diabetes.

5 La resistencia a la insulina es equívoca, y tal vez sea más fácil identificarla que medirla. La clasificación de la OMS del síndrome metabólico incluye resistencia a la insulina, pero sólo cuando se mide por medio del pinzamiento euglicémico hiperinsulinémico (prueba de Evaluación de la Sensibilidad a la Insulina). Usando esta prueba, solamente las personas incluidas en el cuartil inferior se definen como afectas de resistencia a la insulina. El pinzamiento requiere canulación bilateral, arterialización del flujo sanguíneo hacia la vena y 2 horas de mediciones. La velocidad media de la infusión de glucosa durante los 30 últimos minutos de pinzamiento se establece como índice de sensibilidad a la insulina (ISI). La diabetes es una enfermedad extendida por todo el mundo y se asocia con importantes complicaciones clínicas que incluyen complicaciones microvasculares tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética y nefropatía diabética, y complicaciones macrovasculares tales como aterosclerosis, vasculopatías periféricas, obesidad, hipertensión, infarto de miocardio, ictus, síndrome del ovario poliquístico y síndrome X (*J. Am. Osteopath. Assoc.*, 2000, Oct; 100(10):621-34; *JAMA*, 2002 Nov., 27; 288 (20): 2579-88).

15 Las citadas complicaciones representan una seria amenaza para la vida y el bienestar del individuo.

Ya se han realizado intentos de prevenir el inicio de la diabetes tipo 2. Investigadores patrocinados por el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales pusieron en marcha el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP, por sus siglas en inglés) para buscar las formas más eficaces de prevenir o retrasar el inicio de la diabetes tipo 2. Se reclutaron voluntarios entre los grupos que presentaban un riesgo particularmente alto de IGT y diabetes tipo 2. El estudio se diseñó para comparar la eficacia de los cambios de estilo de vida (pérdida de peso mediante ejercicio y dieta) con la farmacoterapia (metformina). Un grupo de control recibió un placebo e información sobre dieta y ejercicio. Los participantes asignados a la intervención intensiva sobre el estilo de vida redujeron su riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en 58% durante 3 años.

Los participantes tratados con metformina redujeron el riesgo en 31%.

25 Para el tratamiento de la diabetes tipo 2 hay disponibles en el mercado medicamentos usados durante muchos años tales como las biguanidas y sulfonilurea. Muchos de estos fármacos tales como, por ejemplo, metformina, presentan como efectos adversos trastornos gastrointestinales y riesgo de acidosis en condiciones de insuficiencia renal, cardíaca, hepática, pulmonar, etc. Los posibles efectos adversos de las sulfonilureas incluyen episodios de hipoglucemia. Las tiazolidonidas son medicamentos recientemente introducidos en el mercado, cuyos efectos adversos tales como toxicidad hepática, elevación del colesterol LDL, aumento de peso y edema son motivos de preocupación.

30 En el documento WO 99/01126 se describe una combinación de estatina y alcanoil L-carnitinas útil para tratar enfermedades causadas por un metabolismo alterado de los lípidos.

35 En el documento WO 00/74675 se describe el uso de carnitinas para reducir la toxicidad causada por la administración de estatinas.

En *Clin. Ther.* 1992, Ene; 140(1, parte 2): 17-22 se describe la acción hipotriglicéridémica de L-carnitina en combinación con simvastatina en pacientes con insuficiencia renal.

En *Atherosclerosis* 188, 2006, 455-461 se describe la eficacia de L-carnitina en combinación con simvastatina en la reducción de la lipoproteína (A) en pacientes con diabetes tipo 2.

40 En *Minerva Medica*, Vol. 80, nº 3 se describe el uso de L-carnitina para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2.

El documento WO 98/01128 da a conocer el uso de acetil L-carnitina, isovaleril L-carnitina, propionil L-carnitina para aumentar los niveles de IGF-1. La diabetes está incluida también en la extensa lista de patologías curables que se recoge en el documento WO 98/01128.

45 El documento WO 98/41113 describe una composición nutricional terapéutica para pacientes con diabetes mellitus, consistente en ácido gamma-linoleico, acetil L-carnitina, sales minerales y vitaminas.

El documento US 4362719 describe el uso de L-carnitina y acil L-carnitina en el tratamiento del inicio juvenil de la diabetes mellitus.

50 El documento US 5430065 describe el uso de L-carnitina y acil L-carnitina en el tratamiento a largo plazo de pacientes con diabetes no insulino-dependiente.

En *Journal of Cellular Physiology* 203; 2005; 439-446 se informa de que la adición de acetil L-carnitina al medio de cultivo afectó de forma destacada a la capacidad de los miocitos para responder al tratamiento de insulina.

En estos documentos no se menciona en ningún caso el uso de acetil L-carnitina en combinación con algún medicamento antihipertensivo para la prevención o retraso del inicio de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones clínicas en sujetos pre-diabéticos.

5 Los llamados factores de riesgo subyacentes a estas enfermedades reciben una creciente atención y sigue existiendo la necesidad de un medicamento capaz de actuar sobre los diversos orígenes de este cuadro patológico y que, al mismo tiempo, no se asocie con graves efectos adversos que, tal como sucede con ciertos medicamentos antidiabéticos, incluso pueden obligar a interrumpir el tratamiento.

Compendio de la invención

10 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las materias que no estén incluidas en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

De forma sorprendente se ha encontrado que una determinada combinación de sustancias, cuyas acciones farmacológicas específicas son conocidas, está particularmente indicada para prevenir o retrasar el inicio de la diabetes tipo 2 en sujetos pre-diabéticos con resistencia a la insulina.

15 Según la presente invención, la resistencia a la insulina se evaluó usando la prueba de pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico anteriormente mencionado. De acuerdo con esta prueba, solamente las personas situadas en el cuartil inferior se definieron como afectas de resistencia a la insulina. La velocidad media de la infusión de glucosa durante los 30 últimos minutos de pinzamiento se consideró el índice de sensibilidad a la insulina (ISI). Se evaluó el valor medio de ISI y se tomaron en consideración los pacientes con un ISI menor que el valor medio (pacientes pre-diabéticos con resistencia más importante a la insulina). Más adelante, se describirá con más precisión la prueba de pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico.

20 De acuerdo con la presente invención, los pacientes pre-diabéticos son pacientes que tienen niveles de glucosa superiores a los normales, pero no lo suficiente como para ser tratados con medicamentos antidiabéticos (glucosa en sangre en ayunas por la mañana de entre 100 y 125 mg/dl).

25 La combinación de la invención ha demostrado ser capaz de aumentar la sensibilidad a la insulina (especialmente en pacientes con un ISI inicial menor que el valor medio), y prevenir o reducir la hipertensión en sujetos con probabilidades de desarrollar diabetes que presentan tres o más de los factores siguientes: sobrepeso u obesidad; antecedentes familiares de diabetes; mujeres que han tenido diabetes gestacional; hiperglucemia inducida por esteroides; hipertensión, o un perfil lipídico anormal).

30 La combinación según la invención comprende acetil L-carnitina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, combinada con un medicamento antihipertensivo y opcionalmente o una estatina.

Por sal farmacéuticamente aceptable de acetil L-carnitina se entiende cualquier sal de esta última con un ácido, que no provoque efectos tóxicos o adversos.

35 Los farmacólogos y expertos en farmacia conocen muy bien estos ácidos. Ejemplos de estas sales son: cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnesio, fosfato, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, fumarato de magnesio, lactato, maleato y maleato ácido, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, fosfato de glucosa, tartrato y tartrato ácido, glicerofosfato, mucato, tartrato de magnesio, 2-amino-etanosulfonato, 2-amino-etanosulfonato de magnesio, metanosulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato y trifluoroacetato.

40 Por sal farmacéuticamente aceptable de acetil L-carnitina se entiende, igualmente, una sal aprobada por la FDA e incluida en la publicación *Int. J. of Pharm.* 33 (1986), 201-217.

La combinación según la presente invención es útil para reducir la resistencia a la insulina y la tensión arterial, especialmente en pacientes pre-diabéticos con resistencia a la insulina que ya estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos; es evidente que la reducción de la resistencia a la insulina y de la tensión arterial es útil para prevenir o retrasar el inicio de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones.

45 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es acetil L-carnitina en combinación con un medicamento antihipertensivo y opcionalmente o una estatina, para prevenir o retrasar el inicio de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones clínicas en sujetos pre-diabéticos.

50 Un objeto adicional de la presente invención es acetil L-carnitina en combinación con un medicamento antihipertensivo y opcionalmente o una estatina, para prevenir o retrasar el inicio de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones clínicas en sujetos pre-diabéticos con resistencia a la insulina.

Otro objeto adicional de la presente invención es acetil L-carnitina en combinación con un medicamento antihipertensivo y opcionalmente o una estatina, para prevenir o retrasar el inicio de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones clínicas en sujetos pre-diabéticos con resistencia importante a la insulina.

Las complicaciones clínicas de la diabetes según la presente invención incluyen: complicaciones microvasculares tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética y nefropatía diabética; complicaciones macrovasculares tales como aterosclerosis, vasculopatías periféricas; obesidad; hipertensión; infarto de miocardio; ictus; síndrome del ovario poliquístico; y síndrome X.

- 5 Un objeto adicional de la presente invención es acetil L-carnitina y opcionalmente una estatina para prevenir o retrasar el inicio de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones clínicas en sujetos pre-diabéticos con resistencia a la insulina “que ya estén siendo tratados con un medicamento antihipertensivo”.

La expresión “que ya estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos” significa, según la presente invención, que el tratamiento con un medicamento antihipertensivo se inició antes que el tratamiento con acetil L-carnitina y se ha mantenido durante el tratamiento con acetil L-carnitina.

10 Un objeto adicional de la presente invención es acetil L-carnitina y opcionalmente una estatina para el tratamiento de la hipertensión en sujetos pre-diabéticos que ya estén siendo tratados con un medicamento antihipertensivo.

Otro objeto adicional de la presente invención es acetil L-carnitina y opcionalmente una estatina para reducir la tensión arterial sistólica en sujetos pre-diabéticos que ya estén siendo tratados con un medicamento antihipertensivo

- 15 Un objeto adicional de la presente invención es acetil L-carnitina y opcionalmente una estatina para reducir la tensión arterial del pulso en sujetos pre-diabéticos que ya estén siendo tratados con un medicamento antihipertensivo.

Otro objeto adicional de la presente invención es el uso de acetil L-carnitina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con un medicamento antihipertensivo seleccionado del grupo que consiste en: antagonistas alfa 1-adrenérgicos tales como prazosina; antagonistas beta-adrenérgicos tales como propranolol, nadolol, timolol, metoprolol, pindolol; antagonistas de la ouabaína tales como rostafuroxina; antagonistas alfa/beta adrenérgicos combinados tales como labetalol; agentes bloqueadores de las neuronas adrenérgicas tales como guanetidina, reserpina; antihipertensivos que actúan sobre el SNC tales como clonidina, metildopa y guanabenz; inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) tales como espirapril, enalapril, ramipril, perindopril, indolapril, lisinopril, quinapril, pentopril, cilazapril, captopril, zofenopril, pivalopril y fosinopril; antagonistas del receptor de angiotensina II tales como losartan; bloqueadores de los canales de calcio tales como nicardipino, nimodipino, verapamilo, diltiazem, nifedipino; diuréticos tales como hidroclorotiazida, clortalidona, furosemida, triamtereno. Vasodilatadores tales como hidralazina, minoxidil, nitroprusida, diazóxido, hidralazina, minoxidil, verapamilo; y opcionalmente o una estatina seleccionada del grupo que consiste en simvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, cerivastatina, rovastatina y rosuvastatina, siendo simvastatina la preferida; para preparar un medicamento para prevenir o retrasar el inicio de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones clínicas en sujetos pre-diabéticos con resistencia a la insulina.

20 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de acetil L-carnitina en combinación con un medicamento antihipertensivo y opcionalmente o una estatina para preparar un medicamento para el tratamiento de la hipertensión en sujetos pre-diabéticos con resistencia a la insulina.

Otro objeto adicional de la presente invención es el uso de acetil L-carnitina en combinación con un medicamento antihipertensivo y opcionalmente o una estatina para preparar un medicamento para reducir la tensión arterial sistólica en sujetos pre-diabéticos con resistencia a la insulina.

40 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de acetil L-carnitina en combinación con un medicamento antihipertensivo y opcionalmente o una estatina para preparar un medicamento para reducir la tensión arterial del pulso en sujetos pre-diabéticos con resistencia a la insulina.

Un objeto adicional de la presente invención es el uso de acetil L-carnitina y, opcionalmente, una estatina para preparar un medicamento para prevenir o retrasar el inicio de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones clínicas en sujetos pre-diabéticos con resistencia a la insulina, que ya están siendo tratados con un medicamento antihipertensivo.

Otro objeto adicional de la presente invención es el uso de acetil L-carnitina y, opcionalmente, una estatina para preparar un medicamento para tratar la hipertensión en sujetos pre-diabéticos que ya están siendo tratados con un medicamento antihipertensivo.

50 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de acetil L-carnitina y, opcionalmente, una estatina para reducir la tensión arterial sistólica en sujetos pre-diabéticos que ya están siendo tratados con un medicamento antihipertensivo.

Otro objeto adicional de la presente invención es el uso de acetil L-carnitina y, opcionalmente, una estatina para preparar un medicamento para reducir la tensión arterial del pulso en sujetos pre-diabéticos que ya están siendo tratados con un medicamento antihipertensivo.

La combinación según la invención puede comprender también otros elementos útiles, sin que ello afecte de manera sustancial a la actividad.

La combinación según la presente invención se puede formular como un suplemento alimentario, que constituye un objeto adicional de la invención.

- 5 El medicamento según la invención se puede utilizar para prevenir o retrasar el inicio de estados patológicos individuales, o para prevenir un cuadro patológico complejo, que incluye uno o múltiples de los aspectos terapéuticos señalados anteriormente. Por ejemplo, un medicamento con una acción combinada, para reducir la hipertensión, prevenir o retrasar el inicio de la diabetes tipo 2, y provisto de una acción antilipémica y protectora del sistema cardiovascular, en particular en pacientes con pre-diabetes, resistencia a la insulina y obesidad.

10 **Descripción detallada de la invención**

La combinación según la presente invención comprende ingredientes activos que son conocidos en el sector médico y que ya se utilizan en la práctica clínica. Por lo tanto, son muy fáciles de adquirir, dado que son productos que han estado disponibles en el comercio durante algún tiempo y son de grado apropiado para la administración humana o animal.

- 15 Las estatinas representan una clase conocida de medicamentos para reducir los niveles de colesterol. Las estatinas están disponibles en el mercado o se pueden preparar según métodos descritos en la bibliografía. Acetil L-carnitina es un compuesto conocido, para el que se describe un procedimiento de fabricación en el documento US 4.254.053.

Los medicamentos antihipertensivos son bien conocidos y se utilizan ampliamente en medicina.

- 20 El experto en el sector puede determinar las dosificaciones y proporciones de los componentes individuales usando ensayos preclínicos y clínicos convencionales, o teniendo en cuenta las consideraciones habituales relativas a la formulación de un producto dietético.

Las cantidades de los compuestos individuales recomendadas para la preparación de una composición farmacéutica para uso humano son las siguientes:

Simvastatina: 5 a 80 mg/día, preferiblemente, 15 a 40 mg/día; especialmente preferible, 20 mg/día.

- 25 Acetil L-carnitina: 0,5 a 5 g/día, preferiblemente, 1,5 a 3 g/día; especialmente preferible, 2 g/día.

La dosis diaria del antihipertensivo dependerá, de acuerdo con la opinión del médico de atención primaria, del peso y edad del sujeto, del estado general del paciente y del tipo de medicamento antihipertensivo utilizado.

- 30 La composición farmacéutica puede tener una forma unitaria, en la cual los ingredientes activos están presentes en una forma de dosificación única (comprimido, sobre, cápsula, vial), o los ingredientes activos se puede administrar de manera secuencial coordinada. En este último caso, la formulación de la composición farmacéutica se puede llevar a cabo suministrando los componentes en envases separados, con las instrucciones pertinentes para su administración secuencial.

- 35 Las composiciones que comprende la presente invención son completamente convencionales y se obtienen a través de métodos considerados como práctica habitual en la industria farmacéutica. Según la vía de administración elegida, las composiciones estarán en forma sólida o líquida, apropiada para la administración oral, parenteral o intravenosa. Las composiciones según la presente invención contienen, junto con el ingrediente activo, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Pueden ser de especial utilidad adyuvantes para la formulación tales como, por ejemplo, agentes de solubilización, agentes dispersantes, agentes de suspensión y agentes emulsionantes. Una obra general de referencia es la última edición del *Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook*.

El ejemplo siguiente ilustra adicionalmente la invención.

Ejemplo 1

Efectos de acetil L-carnitina sobre la prevención o el tratamiento de la resistencia a la insulina, la tensión arterial y el síndrome metabólico en pacientes pre-diabéticos.

- 45 Criterios de inclusión:

Se consideraron elegibles 40 sujetos con glucemia matutina en ayunas ≤ 125 mg/dl y al menos tres de los siguientes criterios: familiares en primer grado con diabetes tipo 2, edad 40 a 65 años, tensión arterial sistólica o diastólica ≥ 140 o ≥ 90 mm Hg, respectivamente, índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 en varones y ≥ 24 en mujeres, triglicéridos en suero ≥ 200 mg/dl.

- 50

Criterios de exclusión

- 5 Se excluyeron los sujetos con creatinina en suero $\geq 1,5$ mg/dl y excreción de proteínas en orina $\geq 0,5$ g/24 h. Criterios de exclusión adicionales fueron: tratamiento concomitante con esteroides, antiinflamatorios e inmunosupresores, así como con cualquier medicamento que pueda afectar directamente a la sensibilidad a la insulina y/o a la secreción de insulina, incluidas las glitazonas y los agentes antidiabéticos orales, tratamiento anterior con acetil L-carnitina 6 meses antes de iniciar el estudio, o tratamiento concomitante con metformina, incapacidad para comprender por completo el propósito/riesgos del estudio y otorgar un consentimiento informado por escrito.

Diseño del estudio

- 10 Estudio longitudinal secuencial de inactivación-activación-inactivación, con un periodo de preinclusión, un periodo de tratamiento de 6 meses y un periodo de recuperación de 2 meses.

La evaluación inicial incluyó los parámetros siguientes:

Clínicos:

Tensión arterial sistólica/diastólica; frecuencia cardiaca; peso corporal (PC); índice de masa corporal (IMC);

Agua corporal total (ACT) [calculada según la fórmula de Hume y Weyers:

- 15 ACT en el varón: $(0,2968 \times \text{peso en kg}) + (0,1948 \times \text{estatura en cm}) - 14,0129$;

ACT en la mujer: $(0,1838 \times \text{peso en kg}) + (0,3446 \times \text{estatura en cm}) - 35,2701$;

Masa (corporal) libre de grasa (MLG) (calculada $MLG = ACT/0,73$);

Masa grasa corporal (MGC) (calculada: $MG = PC - MLG$).

Metabólicos:

- 20 Glucemia matutina en ayunas; prueba de tolerancia a la glucosa oral; niveles de HbA1c, insulina, leptina, adiponectina; *perfil lipídico*: colesterol total, LDL y HDL, triglicéridos, apolipoproteínas A y B; *marcadores inflamatorios*: velocidad de sedimentación eritrocitaria y proteína C-reactiva; *parámetros renales, hepáticos y hematológicos*: creatinina en suero; niveles de urea, sodio, potasio, ácido úrico y creatina quinasa, concentración de hemoglobina.

- 25 Instrumentales: electrocardiograma.

- 30 En los pacientes que satisficieron los criterios de inclusión/exclusión, se determinó el índice de sensibilidad a la insulina (ISI), evaluado por pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico (calculado según la fórmula de Hume y Weyers; *Diabetología*, Volumen 33, Número 4; Abril 1990; 228-236) y, a continuación, tomaron parte en un periodo de tratamiento de 6 meses con acetil L-carnitina 2 g/día por vía oral y medicamentos antihipertensivos (diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II, agentes bloqueadores de los canales de calcio dihidro y no dihidro), y/o se introdujeron estatinas durante todo el periodo de estudio.

Los parámetros clínicos, metabólicos, lipídicos, inflamatorios, renales, hepáticos y hematológicos se evaluaron mensualmente durante el periodo de tratamiento y 2 meses.

Evaluación de la sensibilidad a la insulina (pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico)

- 35 La sensibilidad a la insulina se evaluó por medio del pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico según DeFronzo R.A., Tobin J.A., Andrés B., Glucose clamp technique, a method for quantifying insulin secretion and resistance, *Am. J. Physiol.*, 1979, 237:214-223). Las pruebas se realizaron por la mañana, después de un ayuno nocturno. Con el paciente en posición supina, se insertaron 2 cánulas: una en una vena antecubital para la infusión de insulina y glucosa, y la otra, en una vena contralateral para tomar muestras de sangre. Antes de iniciar el pinzamiento, se tomó una muestra de sangre para determinar los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, creatinina, lípidos y HbA1c. La infusión de insulina empezó con una concentración de 4,0 mU/kg/min durante los primeros 10 minutos, seguida por una concentración de 2,0 mU/kg/min durante el resto de la prueba. Junto con la insulina, se administró una infusión de 48 ml de sal isotónica, a una velocidad de 25,2 ml/h durante los primeros 10 min y, seguidamente, a una velocidad de 12,6 ml/h. Con el propósito de evitar la adherencia de la insulina a las paredes de la jeringuilla, se agregaron a la solución 2 ml de sangre. Desde el momento en que se inició la infusión de glucosa, se infundió insulina durante 120 min. De forma paralela, 500 ml de la solución de glucosa al 20% se suplementaron con 20 mEq de potasio para evitar una hipopotasemia. La infusión de la solución de glucosa se inició cuando la concentración de glucosa alcanzó un valor de aproximadamente 95 mg/dl. El nivel de glucosa se evaluó cada 5 minutos, por medio de al menos 2 determinaciones. La velocidad de la infusión de glucosa se ajustó hasta alcanzar un estado estacionario con los niveles de glucosa en sangre de 90 ± 5 mg/dl. La velocidad media de infusión de glucosa durante los últimos 30 min del pinzamiento se consideró el índice de sensibilidad a la insulina (ISI) o valor M.
- 50

Parámetros analíticos e instrumentales

5 Por medio de un dispositivo Beckman Synchron Cx5 y un contador Coulter Maxm (Beckman Coulter) se evaluaron de manera centralizada la glucemia matutina en ayunas, la prueba de tolerancia a la glucosa oral, colesterol total, colesterol LDL y HDL, triglicéridos, apolipoproteínas A y B; velocidad de sedimentación eritrocitaria, creatinina, urea; sodio, potasio, ácido úrico, creatina quinasa y hemoglobina; la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se midió usando cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio iónico.

Análisis estadísticos

10 Todos los análisis se llevaron a cabo usando el sistema SPSS 13.0 para Windows. Las características clínicas de los sujetos seleccionados se describieron usando valores medios, desviaciones típicas y porcentajes para variables continuas y categóricas, respectivamente.

Se realizaron mediciones repetidas de análisis de varianza (ANOVA) para examinar el efecto del tratamiento sobre el índice de sensibilidad a la insulina; la tensión arterial sistólica/diastólica/media/del pulso y otros parámetros clínicos, metabólicos, lipídicos, inflamatorios, renales, hepáticos y hematológicos.

15 Tanto al inicio como al final del periodo de tratamiento, el síndrome metabólico se evaluó de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

Resultados

Sujetos estudiados

20 En total, 40 sujetos iniciaron el estudio; 4 se retiraron. Por lo tanto, 36 sujetos tomaron parte y completaron el periodo de tratamiento. Las características clínicas de los 36 pacientes que finalizaron el periodo de tratamiento se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Características clínicas iniciales de los sujetos estudiados

Característica	Medición de localización y diseminación* (n=36)
Edad (años)	44,17 ± 9,07
Sexo	
Masculino	23 (64%)
Femenino	13 (36%)
Historia de hipertensión	17 (47%)
Historial de tabaquismo	
Actual	9 (25%)
Anterior	7 (19%)
Nunca	20 (56%)
Antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 1 (primer y/o segundo grado)	8 (22%)
Antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 (primer y/o segundo grado)	36 (100%)
Antecedentes familiares de hipertensión	32 (89%)
Antecedentes familiares de CPC	19 (53%)
Antecedentes familiares de ERC	11 (31%)
Antecedentes familiares de ECV	12 (33%)
Antecedentes familiares de neuropatía	5 (14%)

Tensión arterial sistólica mm Hg	137,43 ± 14,48
Tensión arterial diastólica mm Hg	83,84 ± 10,15
Índice de Masa Corporal (kg/m)	31,653 ± 3,93
Glucosa en ayunas mg%	96,13 ± 14,51
Colesterol total mg/dl	217,07 ± 33,15
Colesterol HDL mg/dl	50,89 ± 10,49
Colesterol LDL mg/dl	148,72 ± 27,40
Triglicéridos mg/dl	143,00 ± 130,55

CPC: cardiopatía coronaria; ERC: enfermedad renal crónica; ECV: enfermedad cardiovascular; ACEI/ARB: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueador del receptor de angiotensina.

*Los datos se presentan como el valor medio ± DT o número (porcentaje).

- 5 Tal como puede verse, los sujetos fueron en su mayoría adultos jóvenes, de sexo masculino y con una alta prevalencia de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y diabetes.

Los participantes recibieron terapia antihipertensiva (véase la Tabla 2) y/o terapia reductora de lípidos con estatinas.

Tabla 2

Terapia antihipertensiva concomitante

MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS
Diuréticos
ACEI
ARB (bloqueadores del receptor de angiotensina)
Bloqueador beta
Bloqueador alfa-adrenérgico

10

Efecto del tratamiento sobre la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico

Se tomaron en consideración los pacientes con un ISI (Índice de Sensibilidad a la Insulina) inicial menor que el valor mediano de 7,89 mg/kg/min (18 pacientes) (estos pacientes eran pacientes pre-diabéticos con una resistencia más importante a la insulina).

- 15 El tratamiento con acetil L-carnitina se asoció con un incremento estadísticamente significativo del ISI (p=0,044), véase la Tabla 3.

En consecuencia, la frecuencia de pacientes con síndrome metabólico fue significativamente menor (p=0,021) al final del periodo de tratamiento, comparado con el valor inicial, véase la Tabla 4.

Tabla 3. Efecto del tratamiento con acetil L-carnitina sobre el Índice de Sensibilidad a la Insulina (ISI)

Tratamiento (18 pacientes)	ISI (media ± DT)	p₅
ANTES	4,79 ± 1,4	-
DESPUÉS	6,72 ± 3,12	0,044

20

Tabla 4. Efecto de acetil L-carnitina sobre el Síndrome Metabólico (clasificación de la OMS)

Pacientes	Tratamiento		p*
	Antes n/(%)	Después n/(%)	
Con SM	16 (44,4%)	8 (22,2%)	0,21
Sin SM	20 (55,6%)	28 (77,8%)	

*Prueba de McNemar. Se utilizó distribución binomial.

Los resultados anteriores demuestran que después del tratamiento de 6 meses con acetil L-carnitina, esta sustancia mejoró significativamente la sensibilidad a la insulina en pacientes con una resistencia a la insulina más importante.

- 5 El efecto sobre la sensibilidad a la insulina se asoció con una reducción significativa de la proporción de pacientes con síndrome metabólico (criterios de la OMS) al final del periodo de tratamiento, comparado con los valores iniciales.

Efecto del tratamiento sobre la tensión arterial de la sangre

- 10 En los 36 pacientes que finalizaron el periodo de tratamiento se registró un efecto estadísticamente significativo (p=0,003) del tratamiento activo sobre la tensión arterial (TA) sistólica (Tabla 5). Cuando se compararon con los datos iniciales y por separado los datos de cada punto temporal durante el periodo de tratamiento, por medio de comparaciones pareadas con ajustes de Bonferroni para comparaciones múltiples, el tratamiento se asoció con una reducción significativa de la tensión arterial sistólica (p<0,05) a partir del tercer mes de tratamiento hasta el final del periodo de tratamiento. En consonancia con la tensión arterial sistólica, también la tensión del pulso se redujo de forma significativa (p=0,008) durante el periodo de tratamiento. La reducción fue estadísticamente significativa (p<0,05) a partir del quinto mes hasta el final del periodo de tratamiento (Tabla 5).

Tabla 5. Efecto del tratamiento con acetil L-carnitina sobre la tensión arterial en 36 pacientes que finalizaron el periodo de tratamiento.

	T.A. Sistólica (media ± DT)	Tensión del Pulso (media ± DT)
Inicio	137,43 ± 14,48	53,58 ± 8,81
1 semana	132,56 ± 12,75	47,96 ± 8,37
		p<0,05
1 mes	132,67 ± 12,57	50,43 ± 9,13
2 meses	132,53 ± 13,28	50,52 ± 11,02
3 meses	131,24 ± 13,09	50,50 ± 8,12
	p<0,05	
4 meses	131,50 ± 13,89	49,83 ± 10,09
	p<0,05	
5 meses	129,33 ± 15,65	47,06 ± 10,09
	p<0,05	p<0,05
6 meses	129,52 ± 11,09	48,55 ± 6,43
	p<0,05	p<0,05

- 20 Estos datos ponen de manifiesto que el tratamiento con acetil L-carnitina se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la tensión arterial sistólica y de la tensión del pulso. Estos resultados tienen una importancia clínicamente relevante sobre la reducción de las enfermedades cardiovasculares.

El tratamiento con acetil L-carnitina no provocó ningún efecto sobre los restantes parámetros metabólicos, lipídicos, inflamatorios, renales, hepáticos y hematológicos.

5 La terapia con acetil L-carnitina durante 6 meses mejoró de manera significativa la sensibilidad a la insulina en el subgrupo de pacientes con una resistencia a la insulina más importante en la inclusión. El efecto sobre la sensibilidad a la insulina se asoció con una reducción significativa del número de pacientes con síndrome metabólico (criterios de la OMS) al final del periodo de tratamiento, comparado con el valor inicial.

Adicionalmente, el tratamiento con acetil L-carnitina se asoció con una reducción significativa y clínicamente relevante de la tensión arterial sistólica y la tensión del pulso.

No se registró ningún efecto adverso durante todo el periodo de estudio.

10

REIVINDICACIONES

1. Acetil L-carnitina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para usar en la reducción de la tensión arterial sistólica en sujetos pre-diabéticos que ya están siendo tratados con un medicamento antihipertensivo, seleccionado del grupo que consiste en diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores del receptor de la angiotensina, bloqueadores beta o bloqueadores alfa adrenérgicos.
- 5
2. Acetil L-carnitina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para usar en la reducción de la tensión arterial del pulso en sujetos pre-diabéticos que ya están siendo tratados con un medicamento antihipertensivo, seleccionado del grupo que consiste en diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores del receptor de la angiotensina, bloqueadores beta o bloqueadores alfa adrenérgicos.
- 10
3. Acetil L-carnitina para usar según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de acetil L-carnitina se selecciona del grupo que consiste en: cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnesio, fosfato, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, fumarato de magnesio, lactato, maleato y maleato ácido, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, fosfato de glucosa, tartrato y tartrato ácido, glicerofosfato, mucato, tartrato de magnesio, 2-amino-etanosulfonato, 2-amino-etanosulfonato de magnesio, metanosulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato y trifluoroacetato.
- 15