

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 529**

51 Int. Cl.:

A61K 31/366 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2007** **PCT/EP2007/062545**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2008** **WO08104239**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2007** **E 07847224 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018** **EP 2124925**

54 Título: **Composición útil para el tratamiento de la diabetes tipo 2**

30 Prioridad:

27.02.2007 EP 07103137

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2018

73 Titular/es:

ALFASIGMA S.P.A. (100.0%)
Viale Sarca 223
Milano, IT

72 Inventor/es:

GAETANI, FRANCO y
VIRMANI, ASHRAF

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 676 529 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 el tratamiento de la diabetes tipo 2

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de L-carnitina o una alcanoil L-carnitina en combinación con una estatina para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Antecedentes de la invención

10 La diabetes es una enfermedad muy extendida en todo el mundo y se asocia con complicaciones clínicas importantes que afectan al área microvascular, tales como la retinopatía diabética, la neuropatía y la nefropatía diabéticas y al área macrovascular, tales como la aterosclerosis, las vasculopatías periféricas, el infarto de miocardio y el ictus.

La resistencia a la insulina, que caracteriza a la diabetes tipo 2 y sus complicaciones micro y macrovasculares, está también involucrada en el síndrome X, síndrome de ovario poliquístico, obesidad, hipertensión, hiperlipidemias e hipercolesterolemias (J. Am. Osteopath. Assoc., 2000 Oct. 100 (10) : 621 - 34; Jama, 2002 Nov., 27; 288 (20): 2579-88).

15 Es sabido que las hiperlipidemias, las hipercolesterolemias y la hipertensión desempeñan un papel decisivo en la aparición de la cardiopatía coronaria (CHD).

Es bien sabido que un aumento en la glucosilación de las proteínas está implicado en todas las complicaciones de la diabetes mencionadas anteriormente (Diabetologia 2001 Feb; 44 (2): 129-46).

Dichas complicaciones constituyen una seria amenaza para la vida y el bienestar del individuo.

20 Se conocen varias formas clínicas de enfermedad diabética, siendo las más comunes la diabetes tipo 2 y tipo 1. La diabetes tipo 2 se caracteriza por una reducción de la sensibilidad a la acción de la insulina (resistencia a la insulina) y da lugar a un aumento en los niveles de insulina en el cuerpo en un intento de compensar esta deficiencia y a un consiguiente aumento en los niveles de glucosa.

25 Las personas con niveles de glucosa en sangre que son más altos de lo normal pero que aún no están en el intervalo diabético tienen "prediabetes".

30 La resistencia a la insulina es una condición silenciosa que aumenta las posibilidades de desarrollar diabetes. En condiciones de resistencia a la insulina, las células musculares, grasas y hepáticas no utilizan la insulina de forma apropiada. El páncreas intenta mantenerse al ritmo de la demanda de insulina produciendo más. El exceso de peso contribuye también a la resistencia a la insulina porque demasiada grasa interfiere con la capacidad de los músculos para utilizar insulina. La falta de ejercicio reduce aún más la capacidad de los músculos de utilizar insulina.

35 La resistencia a la insulina y la obesidad relacionadas con la prediabetes pueden aumentar el factor de riesgo de hipertensión o presión arterial alta, que es uno de los factores de riesgo más importantes de enfermedad cardiovascular, que puede llevar a un ataque cardíaco o un ictus. Si se deja sin tratar, la hipertensión también puede llevar a una amplia variedad de otras afecciones potencialmente mortales, tales como daño renal e insuficiencia cardíaca congestiva.

La diabetes o prediabetes se puede detectar con una de las siguientes pruebas:

40 - Prueba de glucosa en ayunas, que mide la glucosa en sangre después de no comer durante la noche. Esta prueba es más fiable cuando se realiza por la mañana. Niveles de glucosa en ayunas de 100 a 125 mg/dL están por encima de lo normal, pero no son suficientemente altos para ser denominados diabetes. Esta afección se denomina prediabetes o glucosa en ayunas alterada (IFG), y da a entender que el paciente probablemente ha tenido resistencia a la insulina durante algún tiempo. La glucosa en ayunas alterada se considera un estado prediabético, lo que significa que el paciente tiene más probabilidades de desarrollar diabetes, pero que aún no la tiene.

45 - Prueba de tolerancia a la glucosa, que mide la glucosa en sangre después de un ayuno de toda la noche y 2 horas después de que el paciente beba un líquido dulce proporcionado por el médico o por el laboratorio. Si la glucosa en sangre del paciente está entre 140 y 199 mg/dL, 2 horas después de beber el líquido, la tolerancia a la glucosa del paciente está por encima de lo normal, pero no es suficientemente alta para diabetes. Esta afección, también una forma de prediabetes, se denomina intolerancia a la glucosa (IGT) y, como la IFG, apunta a un historial de resistencia a la insulina y a un riesgo de desarrollar diabetes.

50 La resistencia a la insulina se puede evaluar con la medida de la insulina en ayunas.

Numerosos informes han confirmado la implicación de la resistencia a la insulina en muchas condiciones de enfermedad, además de la propia diabetes tipo 2, tales como la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión arterial y ciertas manifestaciones macrovasculares y microvasculares características de la propia enfermedad diabética. La combinación de resistencia a la insulina y obesidad, hipertensión y dislipidemia se conoce como Síndrome X.

- 5 Fármacos utilizados durante muchos años, tales como los fármacos biguanidas y sulfonilureas, están disponibles en el mercado para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Muchos de estos, tales como, por ejemplo, la metformina, presentan trastornos gastrointestinales, peligro de acidosis en condiciones de insuficiencia renal, cardíaca, hepática, pulmonar, etc., como efectos secundarios. Las sulfonilureas tienen episodios de hipoglucemia como sus posibles efectos secundarios. Los fármacos introducidos recientemente en el mercado son las tiazolidonidas, cuyos efectos secundarios tales como la toxicidad hepática, el aumento del colesterol LDL, el aumento de peso y el edema han sido motivo de preocupación.

La hiperlipidemia es un aspecto grave de la enfermedad diabética, que constituye, junto con la hipertensión que a menudo está presente, un factor de riesgo para la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular, que es la principal causa de muerte en la diabetes.

- 15 La enfermedad cardiovascular es reconocida como la principal causa de muerte en los países industrializados con un alto nivel de vida.

El costo social es enorme, tanto en términos de discapacidad como de invalidez de los sujetos que la sufren, y en términos del costo real de las instalaciones y los seguros de salud.

La dislipidemia se asocia a menudo, también como una consecuencia, con la diabetes.

- 20 En el documento WO 99/01126 se describe una combinación de estatina y alcanoil L-carnitinas útil para tratar enfermedades debidas a una alteración del metabolismo de los lípidos.

En el documento WO0074675 se describe el uso de carnitinas para reducir la toxicidad debida a la administración de estatinas.

- 25 En Clin Ter. 1992 Jan; 140 (1 Pt 2): 17-22 se describe la acción hipotrigliceridémica 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 las lipoproteínas, en pacientes con diabetes tipo 2.

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.

- 30 En Muscle & Nerves 34: August 2006, 153-162, se informa que el uso de estatinas en pacientes con defectos de oxidación de ácidos grasos y trastornos mitocondriales, incluidas las anomalías de carnitina, produce una mayor prevalencia de enfermedades metabólicas musculares que la esperada en la población general.

En estos documentos, no hay ni siquiera una mención de la resistencia a la insulina ni de la reducción de la glucosilación de proteínas.

- 35 Cada vez se presta más atención a los denominados factores de riesgo reconocidos como subyacentes a estas enfermedades, y todavía se percibe la necesidad de un medicamento capaz de actuar sobre las diversas fuentes de este cuadro patológico, sin estar asociado, al mismo tiempo, con efectos secundarios graves, que, como en el caso de ciertos fármacos antidiabéticos, pueden incluso hacer que sea necesario interrumpir el tratamiento.

Descripción de la invención

- 40 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que una cierta combinación de sustancias, conocidas por sus acciones farmacológicas específicas, está particularmente indicada para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

La combinación según la invención comprende L-carnitina y/o una o más alcanoil L-carnitinas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una estatina.

- 45 Lo que se entiende por sal farmacéuticamente aceptable de L-carnitina es cualquier sal de esta última con un ácido que no dé lugar a efectos tóxicos o secundarios. Estos ácidos son bien conocidos por los farmacólogos y expertos en farmacia. Ejemplos no limitantes de tales 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.

Lo que se entiende por sal farmacéuticamente aceptable de L-carnitina es también una sal aprobada por la FDA y listada en la publicación Int. J. of Pharm. 33 (1986), 201-217. La combinación según la presente invención ejerce un sorprendente efecto sinérgico sobre la resistencia a la insulina y sobre la reducción de la glucosilación de proteínas, que no es predecible en base a nuestro conocimiento de los componentes individuales de la misma.

- 5 La ventaja de tener una combinación de este tipo es por lo tanto evidente para los expertos en el sector. De hecho, es posible tratar la resistencia a la insulina y reducir la glucosilación de proteínas.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es el uso de L-carnitina y/o de una o más alcanoil L-carnitinas seleccionadas del grupo que consiste en acetil, propionil, valeril, isovaleril, butiril e isobutiril L-carnitina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una estatina seleccionada del grupo que consiste en simvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, cerivastatina, rovastatina y rosuvastatina, la preferida es simvastatina, para preparar un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo 2, para reducir la glucosilación de proteínas.

La combinación según la invención puede comprender también otros elementos útiles, sin que esto perjudique sustancialmente a la actividad.

- 15 La combinación según la presente invención también se puede formular como un complemento alimenticio, que constituye un objetivo adicional de la invención. Otros objetivos de la presente invención son diversos usos de la combinación mencionada anteriormente como un medicamento, en particular para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

20 En particular, la presente invención proporciona el uso de la combinación mencionada anteriormente para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de enfermedades que implican resistencia a la insulina, tal como la diabetes tipo 2.

25 El medicamento según la invención se puede usar para tratar estados de la enfermedad individuales o para ejercer una acción preventiva o protectora contra ellos, o para tratar una imagen patológica compleja que incluye uno o más de los aspectos terapéuticos vistos anteriormente. Por ejemplo, un medicamento con una acción combinada para la reducción de la glucosilación de proteínas, el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina y una acción antilipémica y protectora sobre el sistema cardiovascular, particularmente en ciertas formas graves de diabetes tipo 2 asociadas con la obesidad.

Descripción detallada de la invención

30 La combinación según la presente invención comprende como ingredientes activos los que son conocidos en el sector médico y que ya se usan en la práctica clínica. Por lo tanto, son muy fáciles de adquirir, en la medida en que son productos que están en el mercado desde hace algún tiempo y que son de un grado adecuado para la administración humana o animal.

35 Las estatinas son una clase conocida de fármacos utilizados para reducir los niveles de colesterol. Las estatinas están disponibles en el mercado o se pueden preparar según métodos conocidos descritos en la bibliografía. La L-carnitina y sus derivados de alcanoil son compuestos conocidos, cuyo procedimiento de preparación se describe en el documento US 4.254.053.

Son ya conocidos diversos usos terapéuticos previos de las carnitinas en el tratamiento de la diabetes.

Por ejemplo, el documento WO 98/01128 describe el uso de la acetil L-carnitina, isovaleril L-carnitina, propionil L-carnitina para aumentar los niveles de IGF-1.

- 40 La diabetes está incluida también en la larga lista de patologías curables indicadas en el documento WO 98/01128.

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

El documento US 4.362.719 describe el uso de la L-carnitina y la acil L-carnitina en el tratamiento de la diabetes mellitus de inicio juvenil.

- 45 El documento US 5.430.065 describe el uso de la L-carnitina y la acil L-carnitina en el tratamiento a largo plazo de aquellos pacientes con diabetes no insulino-dependiente.

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

50 Ninguna de las publicaciones mencionadas anteriormente describe que la L-carnitina y/o una o más alcanoil L-carnitinas en combinación con una estatina hayan sido útiles para preparar un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y enfermedades relacionadas con la glucosilación de proteínas debida a la diabetes tipo 2. Según

la presente invención, es posible también combinar una serie de estatinas con una o más carnitinas, dependiendo de sus características farmacológicas y sobre la base del conocimiento común de los expertos del sector.

Esto implica que, aparte de la consideración del efecto sinérgico que se demuestra a continuación, las dosis y relaciones de los componentes individuales pueden ser determinadas por los expertos en el sector con ensayos preclínicos y clínicos normales, o con las consideraciones habituales con respecto 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: de 5 mg a 80 mg/día, preferiblemente de 15 a 40 mg/día; lo más preferiblemente 20 mg/día. L-carnitina y/o alcanoil L-carnitina: de 0,5 a 5 g/día, preferiblemente de 1,5 a 3 g/día; lo más preferiblemente 2 g/día.

La composición farmacéutica puede tener una forma unitaria, en la que los ingredientes activos están presentes en una única forma farmacéutica (comprimido, sobre, cápsula, vial) o los ingredientes activos se pueden administrar de una manera coordinada secuencial. En el último caso, la composición farmacéutica se puede formular, suministrando los componentes en recipientes separados, acompañados por instrucciones para su administración secuencial. Las composiciones incluidas en la presente invención son completamente convencionales y se obtienen con métodos que son una práctica común en la industria farmacéutica. Según la vía de administración elegida, las composiciones estarán en forma sólida o líquida, adecuada para 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 particularmente útiles los adyuvantes de formulación tales como, por ejemplo, agentes solubilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y agentes emulsionantes. Un trabajo general de referencia es Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, última edición.

Como se ha mencionado antes, la resistencia a la insulina y la diabetes pueden ser un factor de riesgo aumentado de hipertensión o presión arterial alta, que es uno de los factores de riesgo más importantes de enfermedad cardiovascular, que puede llevar a un ataque cardíaco o un ictus. Si no se trata, la hipertensión también puede llevar a una amplia variedad de otras afecciones potencialmente mortales, tales como daño renal e insuficiencia cardíaca congestiva. La composición de la invención se puede administrar con fármacos conocidos útiles para tratar la hipertensión, o con otros fármacos antidiabéticos, de acuerdo con la prescripción y experiencia del médico.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1

Actividad antidiabética y reductora de lípidos en suero en ratones db/db

Las mutaciones en animales de laboratorio han hecho posible desarrollar modelos que presentan diabetes no insulino dependiente asociada con obesidad, hiperlipidemia y resistencia a la insulina y que permiten evaluar la eficacia de nuevos compuestos antidiabéticos (Reed and Scribner, Diabetes, obesity and metabolism 1 : 75 - 86, 1999).

Un modelo de ratón genéticamente diabético muy utilizado es el ratón C57BL/KsJ db/db.

La base genética de este modelo es un defecto en el gen receptor de leptina que da lugar a resistencia a la leptina y lleva a hiperfagia, obesidad, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, con síntomas subsiguientes de insuficiente secreción de insulina e hiperglucemia (Kodama et al., Diabetologia 37: 739 - 744, 1994; Chen et al., Cell 84: 491 - 495, 1996).

Dado que la hiperglucemia va acompañada de obesidad y resistencia a la insulina, el ratón db/db tiene características que son cercanas a las de la diabetes tipo 2 en el hombre y es útil para analizar compuestos sensibilizadores a la insulina.

Los ratones C57BL/KsJ db/db utilizados en los experimentos fueron proporcionados por Jackson Lab (vía Ch. River). Después de 10 días de aclimatación en condiciones estándar (22 ± 2 °C; 55 ± 15 % de humedad; 15-20 cambios de aire/hora; ciclo de 12 horas de luz-oscuridad con luz de 7 a.m. a 7 p.m.) con una dieta estándar 4 RF21 (Mucedola), se tomaron muestras de sangre en condiciones post-absorción (en ayunas desde las 8.30 a.m. hasta las 4.30 p.m.) de la vena caudal con la ayuda de un catéter Jelco 22G (Johnson and Johnson). Se comprobaron los niveles de glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol, ácidos grasos libres y urea en el plasma para asegurar una distribución bien equilibrada de los ratones en los grupos de tratamiento.

Al inicio del tratamiento, se comprobó el peso corporal de los animales y se programó la monitorización del consumo de agua y alimento de los animales. Los ratones se dividieron en grupos y se trataron por vía oral dos veces al día con:

simvastatina 100 mg/kg;

sal interna de L-carnitina 400 mg/kg;

acetil L-carnitina HCl 592 mg/kg (cantidad equimolar con respecto a L-carnitina);

propionil L-carnitina HCl 627 mg/kg (cantidad equimolar con respecto a L-carnitina);

sal interna de L-carnitina 400 mg/kg + simvastatina 100 mg/kg;

5 acetil L-carnitina HCl 592 mg/kg + simvastatina 100 mg/kg;

propionil L-carnitina HCl 627 mg/kg + simvastatina 100 mg/kg.

10 En el curso del experimento, se monitorizaron los niveles de glucosa sérica, la tolerancia a la glucosa (OGTT), una serie de variables de estado lipídico y el aumento de peso. La combinación según la invención fue capaz de reducir los niveles de glucosa en suero en las condiciones de alimentación (Tabla 1); en la condición posterior a la absorción (Tabla 2); y en condiciones de ayuno (Tabla 3); y fue capaz de mejorar la tolerancia a la glucosa (Tabla 4) y de reducir los niveles de fructosamina, un indicador de la glucosilación de proteínas (Tabla 5) que, como se ha mencionado anteriormente, juega un papel importante en el desarrollo de las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes.

15 La combinación según la invención también muestra una buena capacidad para reducir los niveles de triglicéridos en suero (Tabla 6) y para aumentar los niveles de colesterol HDL (Tabla 7).

Un aumento en los valores de colesterol HDL constituye un indicador de la reducción del riesgo de aterosclerosis y de complicaciones cardiovasculares tales como aterosclerosis e infarto.

Tabla 1

Niveles de glucosa en sangre de ratones db/db, tratados por vía oral dos veces al día durante 12 días con los compuestos y a las dosis indicadas en la tabla. Muestra en estado de alimentación, aproximadamente 15 horas después del último tratamiento.			
Compuesto	Glucosa mg/dl Valores medios	± S.D.	P (Prueba t de Student)
Control	483,1	14,8	
Simvastatina	465,0	19,4	NS
L-carnitina	470,0	25,9	NS
Propionil L-carnitina	475,5	28,8	NS
Acetil L-carnitina	468,0	25,7	NS
L-carnitina + simvastatina	294,1	33,1	P <0,001 vs control
Propionil L-carnitina + simvastatina	303,5	21,1	P <0,001 vs control
Acetil L-carnitina + simvastatina	304,6	15,6	P <0,001 vs control
Número de animales por grupo: 6			

Tabla 2

Niveles de glucosa en sangre de ratones db/db, tratados por vía oral dos veces al día durante 12 días con los compuestos y a las dosis indicadas en la tabla. Muestra en condiciones posteriores a la absorción (en ayunas de 9 a.m. a 5 p.m.) y 8 horas después del último tratamiento.			
Compuesto	Glucosa mg/dl Valores medios	± S.D.	P (Prueba t de Student)
Control	410,8	10,4	
Simvastatina	418,1	20,6	NS
L-carnitina	416,5	22,6	NS
Propionil L-carnitina	411	7,4	NS
Acetil L-carnitina	416,1	25,5	NS
L-carnitina + simvastatina	220,5	20,8	P <0,001 vs control
Propionil L-carnitina + simvastatina	218,0	14,9	P <0,001 vs control
Acetil L-carnitina + simvastatina	215,5	16,1	P <0,001 vs control
Número de animales por grupo: 6			

Tabla 3

Niveles de glucosa en sangre de ratones db/db, tratados por vía oral dos veces al día durante 18 días con los compuestos y a las dosis indicadas en la tabla. Muestra de ratones en ayunas durante 18 horas y 5 horas después del último tratamiento.			
Compuesto	Glucosa mg/dl Valores medios	± S.D.	P (Prueba t de Student)
Control	342,5	20,1	
Simvastatina	328,3	21,76	NS
L-carnitina	324,8	18,6	NS
Propionil L-carnitina	328,6	16,3	NS
Acetil L-carnitina	332,0	15,5	NS
L-carnitina + simvastatina	153,83	7,63	P <0,001 vs control
Propionil L-carnitina + simvastatina	143,8	6,5	P <0,001 vs control
Acetil L-carnitina + simvastatina	147,8	4,3	P <0,001 vs control
Número de animales por grupo: 6			

Tabla 4

Área bajo la curva (AUC) de la OGTT en la sangre de ratones db/db, tratados por vía oral dos veces al día durante 18 días con los compuestos y a las dosis indicadas en la tabla.			
Prueba OGTT (glucosa 3 g/kg) en ratones en ayunas durante 18 horas y 5 horas después del último tratamiento.			
Compuesto	AUC Glucosa a.u.. Valores medios	± S.D.	P (Prueba t de Student)
Control	52447,7	1950,6	
Simvastatina	50973,3	2950,3	NS
L-carnitina	50187,8	2557,7	NS
Propionil L-carnitina	49005,5	3840,8	NS
Acetil L-carnitina	49332,3	366,3	NS
L-carnitina + simvastatina	36149,5	2367,1	P <0,001 vs control
Propionil L-carnitina + simvastatina	34695	2617,7	P <0,001 vs control
Acetil L-carnitina + simvastatina	35786,5	1795,6	P <0,001 vs control
Número de animales por grupo: 6			

Tabla 5

Niveles de fructosamina en plasma de ratones db/db, tratados por vía oral dos veces al día durante 25 días con los compuestos y a las dosis indicadas en la tabla.			
Muestra en condiciones de post-absorción (en ayunas de 9 a.m. a 4.30 p.m.) y 7,5 horas después del último tratamiento.			
Compuesto	Fructosamina mM Valores medios	± S.D.	P (Prueba t de Student)
Control	0,82	0,03	
Simvastatina	0,76	0,08	NS
L-carnitina	0,81	0,06	NS
Propionil L-carnitina	0,81	0,04	NS
Acetil L-carnitina	0,85	0,03	NS
L-carnitina + simvastatina	0,49	0,07	P <0,001 vs control
Propionil L-carnitina + simvastatina	0,54	0,05	P <0,001 vs control
Acetil L-carnitina + simvastatina	0,56	0,04	P <0,001 vs control
Número de animales por grupo: 6			

Tabla 6

Niveles de triglicéridos en plasma de ratones db/db, tratados por vía oral dos veces al día durante 25 días con los compuestos y a las dosis indicadas en la tabla.			
Muestra en condiciones de post-absorción (en ayunas de 9 a.m. a 4.30 p.m.) y 7,5 horas después del último tratamiento.			
Compuesto	Triglicéridos mg/dl Valores medios	± S.D.	P (Prueba t de Student)
Control	90,6	4,1	
Simvastatina	83,6	5,8	P <0,05
L-carnitina	85,7	3,8	NS
Propionil L-carnitina	86,2	4,2	NS
Acetil L-carnitina	85,6	4,4	NS
L-carnitina + simvastatina	64,4	4,5	P <0,001 vs control
Propionil L-carnitina + simvastatina	55,8	3,9	P <0,001 vs control
Acetil L-carnitina + simvastatina	49,4	2,3	P <0,001 vs control
Número de animales por grupo: 6			

Tabla 7

Niveles de colesterol HDL en plasma de ratones db/db, tratados por vía oral dos veces al día durante 25 días con los compuestos y a las dosis indicadas en la tabla.			
Muestra en condiciones de post-absorción (en ayunas de 9 a.m. a 4.30 p.m.) y 7,5 horas después del último tratamiento.			
Compuesto	Colesterol HDL mg/dl Valores medios	± S.D.	P (Prueba t de Student)
Control	80,9	3,9	
Simvastatina	74,5	2,4	P <0,01
L-carnitina	84,0	4,4	NS
Propionil L-carnitina	80,9	2,3	NS
Acetil L-carnitina	84,5	3,7	NS
L-carnitina + simvastatina	91,2	1,8	P <0,001 vs control
Propionil L-carnitina + simvastatina	91,4	2,3	P <0,001 vs control
Acetil L-carnitina + simvastatina	91,4	2,8	P <0,001 vs control
Número de animales por grupo: 6			

Los resultados presentados anteriormente demuestran claramente la sinergia inesperada de la combinación según la presente invención, con respecto a los componentes individuales.

REIVINDICACIONES

1. L-carnitina y/o una alcanoil L-carnitina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estas, en combinación con una estatina, para uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2.
- 5 2. Combinación para uso según la reivindicación 1, en la que la alcanoil L-carnitina se selecciona del grupo que consiste en acetil, propionil, valeril, isovaleril, butiril e isobutiril L-carnitina.
3. Combinación para uso según la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de L-carnitina o de alcanoil 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-aminoetanosulfonato de magnesio, metanosulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato y trifluoroacetato.
- 10 4. Combinación para uso según la reivindicación 1, en la que la estatina se selecciona del grupo que consiste en simvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, cerivastatina, rovastatina y rosuvastatina.
5. Combinación para uso según la reivindicación 4, en la que la estatina es simvastatina.
- 15 6. Combinación para uso según la reivindicación 1, en la que el medicamento a administrar comprende una estatina en una cantidad de 5 mg a 80 mg/día, preferiblemente de 15 a 40 mg/día; lo más preferiblemente 20 mg/día; y la carnitina y/o el derivado de la misma en una cantidad de 0,5 a 5 g/día, preferiblemente de 1,5 a 3 g/día; lo más preferiblemente 2 g/día.
- 20 7. Combinación para uso según la reivindicación 6, en la que el medicamento está en forma sólida o líquida, adecuado para administración oral o parenteral en forma de comprimido, sobre, cápsula o vial.
8. Combinación para uso según la reivindicación 6, en la que el medicamento está en una única forma farmacéutica o en recipientes separados para administración secuencial.