(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 699 458**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2009** **PCT/BR2009/000053**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2009** **WO09105853**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009** **E 09715570 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018** **EP 2262495**

(54) Título: **Composición farmacéutica que comprende racetam y carnitina y proceso para su preparación**

(30) Prioridad:

29.02.2008 BR PI0800432

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2019

(73) Titular/es:

BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA (100.0%)
Av. Paulo Ayres, 280 Vila Iasi
04071-900 Taboä da Serra - SP, BR

(72) Inventor/es:

PERREIRA, JOSÉ ROBERTO DA COSTA;
FALCI MARCIO y
ALARIO, MAURICIO MATTEIS

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 699 458 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 farmacéutica que comprende racetam y carnitina y proceso para su preparación

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un uso de una combinación de racetam y L-carnitina, como en la reivindicación 1.

Antecedentes de la invención

En los últimos años, los investigadores han indicado un gran espectro de enfermedades asociadas a variaciones en la función mitocondrial, incluyendo enfermedades hereditarias y la disfunción mitocondrial asociada al envejecimiento, y enfermedades neurodegenerativas relacionadas con el proceso de envejecimiento, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

Se encuentran más detalles acerca de afecciones médicas relacionadas con disfunciones mitocondriales en el trabajo de Maruszak y sus colegas (Maruszak, A., Gauweda-Walerich, K., Soltyszewski, I. y Zekanowski, C. "*Mitochondrial DNA in pathogenesis of Alzheimer's and Parkinson's diseases*". *Acta Neurobiol Exp* 2006, 66: 153-176).

También se incluyen en las afecciones médicas relacionadas con disfunciones mitocondriales las miopatías mitocondriales, es decir, un grupo de enfermedades neuromusculares causadas por el daño de las mitocondrias. A pesar de no tener tratamientos específicos para las miopatías mitocondriales, se recomienda disminuir los síntomas de estas enfermedades, con terapia física y terapias con vitaminas, por ejemplo, riboflavina, con coenzima Q (CoQ10) y con carnitina (véase "*Mitochondrial Miopathies Information Page*", disponible en la Web en http://www.mnds.nih.gov/disorders/mitochondriaLmyopathy/mitochondrial_myopathy.htm, consultada el 18/01/08).

Aunque todavía no hay tratamientos eficaces disponibles para los trastornos mitocondriales, se están desarrollando nuevos enfoques que implican la terapia génica y la terapia metabólica. En el caso de esta última, el uso de creatina presentó resultados positivos en un estudio clínico con 81 individuos (véase Zeviani, M. y Di Donato, S. "*Mitochondrial disorders*", *Brain* 2004 127 (10): 2153-2172; Doi: 10.1093/brain/awh259). Zeviani y Di Donato también mencionan que, aunque la coenzima Q10 (CoQ10) no tuvo una acción eficaz contra las enfermedades mitocondriales, mejora los síntomas de la deficiencia de CoQ10. En otras palabras, Zeviani y Donato confirmaron un efecto positivo de la administración de coenzima Q10 en los casos en los que la deficiencia de esta coenzima repercute negativamente en las afecciones médicas asociadas a las enfermedades mitocondriales.

Es importante señalar el posible daño a la mitocondria causado por la terapia de hipocolesterolemia basada en estatinas, ya que se demostró que el fármaco referido promueve la transición de la permeabilidad mitocondrial (véase, Old, J.A., Okanobo, H., Degasperi, G.R., Matsumoto, M.Y., Alberici, L.C., Cosso, R.G., Oliveira, H.C.F. y Vercesi, A.F. "*Statins induce calcium-dependent mitochondrial permeability transition*". *Toxicology* 219 (2006) 124-132).

La transición de la permeabilidad mitocondrial (TPM) es un proceso de permeabilización no selectiva de la membrana mitocondrial más interna y está promovido normalmente por la acumulación excesiva de iones de calcio y por varios compuestos y afecciones médicas. La permeabilización de la membrana mitocondrial más interna como en la TPM da como resultado la pérdida de componentes de la matriz mitocondrial, el daño de la funcionalidad mitocondrial y el hinchamiento sustancial de los orgánulos; con la consiguiente rotura de la membrana mitocondrial más externa y la liberación de citocromo C.

La relación entre la acumulación excesiva de calcio mitocondrial y de la TPM es el estrés oxidativo. La confirmación de este hecho se basa en un gran número de experimentos usando células intactas en las que puede evitarse la muerte celular inducida por afecciones que implican la TPM mediante el uso de antioxidantes (véase A.J. Castilho R.F. y Vercesi A.E. *Mitochondrial permeability transition and oxidative stress* - Kowaltowski - *FEBS Letters* 495 (2001) 12-15).

La TPM inducida por calcio aumenta mediante varios compuestos denominados inductores, que incluyen fosfatos inorgánicos, oxidantes de nucleótidos piridínicos, estatinas y hormonas tiroideas. La mayoría de estos inductores puede aumentar el estrés oxidativo mitocondrial inducido por calcio o puede reaccionar con grupos tiol de proteínas de membrana.

Las moléculas del grupo racetam se definen como una clase de fármacos noótropos que poseen un núcleo de pirrolidina. La expresión "fármacos noótropos" se refiere a una clase de compuestos que aumentan el rendimiento cognitivo en los seres humanos. Las moléculas referidas activan receptores de tipo glutamato que están co-localizados con receptores colinérgicos, promoviendo de este modo su actividad en la mejora del rendimiento cognitivo humano.

El piracetam (2-oxo-pirrolidona) fue el primer fármaco del grupo racetam identificado a mediados de la década de 1960 (véase la patente GB1039113). El compuesto referido se usa normalmente en la demencia causada por la enfermedad

de Alzheimer, y otras enfermedades neurodegenerativas, y/o asociada al envejecimiento y a la reducción de las capacidades cognitivas y de la memoria.

Una de las características más importantes del piracetam es su capacidad para mejorar la energía cerebral, especialmente en afecciones de ATP deficiente (trifosfato de adenosina).

Los resultados de experimentos en ratas realizados por Bogolepov (Bogolepov NN, Gusev EI, Burd GS, Buklina SB. [*Ultrastructural aspects of acute cerebral ischemia during nootropil administration* (estudio experimental)] *Zh Nevropatol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 1983; 83 (7): 984-90) indican la existencia de una conexión entre la capacidad del piracetam para normalizar el metabolismo de ATP, para estimular la síntesis de fosfolípidos y la función ribosómica y para aumentar la utilización de glucosa.

De acuerdo con los hallazgos de Bogolepov, otros estudios realizados en animales demostraron que el piracetam acelera la recuperación de estados hipóxicos en animales. Un estudio clínico controlado, publicado en 1989, indicó "un efecto significativamente positivo" del piracetam para aumentar el flujo sanguíneo cerebral, la tasa metabólica de uso de oxígeno cerebral y la tasa metabólica de glucosa cerebral en el deterioro crónico de la función cerebral humana, como en el caso de la demencia senil del tipo Alzheimer (véase South MA James, "*Piracetam - the original nootropic*", disponible en la Web en http://www.smart-drugs.com/ias-piracetam.htm, consultada el 18/01/08).

También son importantes los hallazgos de Novikov (Novikov VE, Kovaleva LA. [*The effect of nootropic agents on brain mitochondrial function in dynamics of craniocerebral trauma from the acts aspect*] *Eksp Klin Farmakol*. Marzo-Abril de 1998; 61 (2): 65-8) y Gabryel (Gabryel B, Adamek M, Pudelko A, Malecki A, Trzeciak HI. *Piracetam and vinpocetine exert cytoprotective activity and prevent apoptosis of astrocytes in vitro in hypoxia and reoxygenation. NeuroToxicol* (2002) 1: 19-31). Novikov y sus colegas demostraron que el piracetam evita las modificaciones mitocondriales y mejora la capacidad de las mitocondrias durante el desarrollo del edema traumático del cerebro. Más adelante, Gabryel y sus colegas, en un estudio *in vitro* acerca de una posible acción protectora del piracetam y la vinpocetina frente al daño de la hipoxia para los astrocitos, verificaron que estos fármacos reducen significativamente el número de células apoptóticas en condiciones de hipoxia. El efecto apoptótico de estos fármacos se respaldó con las siguientes observaciones: (i) estímulo de la función mitocondrial, (ii) aumento del ATP intracelular e (iii) inhibición de la actividad de la caspasa-3.

Con estas características beneficiosas, se ha sugerido el piracetam para su uso en diferentes tratamientos de trastornos neuronales. Por ejemplo, el documento US5668117 menciona que el piracetam puede combinarse con agentes de captura de carbonilo para el tratamiento de enfermedades neurológicas y sintomatología clínica relacionada etiológicamente con dichas enfermedades donde puede tener una posible acción sobre la degeneración de las neuronas asociada al proceso de envejecimiento. Adicionalmente, el documento US7226916 describe el piracetam incluido en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de la degeneración de la función cerebral y estas preparaciones pueden incluir la coenzima Q10.

Keil y sus colegas (véase Keil U., Scherping I., Hauptmann S., Schuessel K., Eckert A., Müller W.E. "*Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress*". *British Journal of Druglogy* (2006) 147, 199-208. Doi: 10.1038/sj.bjp.0706459; publicado en línea el 14 de noviembre de 2005) realizaron un trabajo importante acerca de los beneficios del piracetam relacionados con las acciones de los noótropos y la reducción de los síntomas neuropatológicos causados por el envejecimiento. En esta publicación, se menciona que este fármaco tiene la capacidad de mejorar la disfunción mitocondrial asociada al estrés oxidativo y/o al envejecimiento.

En cuanto a la carnitina, también conocida como vitamina BT, es un compuesto de amonio cuaternario que está presente, principalmente, en el músculo de animales vertebrados, que se produce *in vivo.* La carnitina está implicada en el proceso de transferencia de ácidos grasos a través de las membranas mitocondriales. La deficiencia de carnitina es una afección médica que evita que el cuerpo use la grasa para producir energía. La carnitina puede utilizarse en las formas D-carnitina, L-carnitina, D,L-carnitina, acetil-L-carnitina, alcanoil-L-carnitina, propionil-L-carnitina, butiril-L-carnitina, valeril-L-carnitina e isovaleril-L-carnitina (véase "*Primary carnitine deficiency*", disponible en la Web en http://ghr.nlm.nih.gov/condition=primarycarnitinedeficienc; y "*Carnitine Information Page*", disponible en la Web en http:// www.anyvitamins.com/carnitine-info.htm, consultada el 18/01/08 y WO 9901126). También se sabe que la acetil-L-carnitina actúa sobre enfermedades neurodegenerativas, tales como el Alzheimer y el Parkinson (véase "*Acetil-L-carnitine*", disponible en http://www.pdrhealth.com/drugs/altmed/altmed-mono.aspx?contentFileName=ame0463.xml&contentName=Acetyl-L-carnitine&contentId=618, consultada el 18/01/08).

Pastorino y sus colegas (véase Pastorino JG, Snyder JW, Serroni A, Hoek JB, Farber JL. *Cyclosporin and carnitine prevent anoxic death of cultured hepatocytes by inhibiting mitochondrial permeability transition. J Biol Chem*. 5 de julio de 1993; 268 (19): 13791-8) estudiaron el efecto de la L-carnitina sobre el daño mitocondrial. Demostraron, en su estudio, que existe una estrecha correlación entre la inhibición del transporte de los electrones mitocondriales resultado del tratamiento con L-carnitina y la prevención de la transición de la permeabilidad en mitocondrias aisladas de hepatocitos cultivados. La capacidad de la L-carnitina para proteger a los hepatocitos en cultivo es una consecuencia de su capacidad para evitar la transición de la permeabilidad mitocondrial. Por tanto, la muerte celular inducida por la

anoxia, así como la inhibición del transporte de electrones se asocian a modificaciones mitocondriales relacionadas con un mecanismo independiente de mantenimiento del potencial de membrana y de las reservas celulares de ATP.

La coenzima Q, también denominada coenzima Q10 (2,3-dimetoxil-5-metil-6-decaprenil-1,4-benzoquinona), CoQ10, ubiquinona, ubidecarenona y vitamina Q10, es un compuesto derivado de las benzoquinonas que se encuentra en la mayoría de los tejidos humanos y que tiene una función importante en la producción de ATP. Es bien sabido que la CoQ10 tiene una acción, probada científicamente, en varias afecciones médicas, tales como la hipertensión, la enfermedad de Alzheimer, la angina, la miocardiopatía, la distrofia muscular, la enfermedad de Parkinson, entre otras (véase: "*Introduction have Coenzyme Q10*" en http://faculty.washington.edu/ely/coenzq10.html y "*Coenzyme Q10*", disponible en la Web en http://www.mayoclinic.com/health/coenzyme-q10/NS_patient-coenzymeq10, ambas consultadas el 18/01/08).

Debido a sus acciones beneficiosas sobre el metabolismo, la carnitina y la coenzima Q10 se han utilizado como terapias para afecciones médicas que implican procesos neurodegenerativos y cardiopáticos, especialmente cuando el individuo en tratamiento necesita usar un fármaco del grupo de las estatinas.

La prescripción de estatinas tiene por objeto, con frecuencia, la prevención eficaz y la reducción del riesgo de desarrollo de arteriopatías coronarias mediante la reducción de los niveles sanguíneos de colesterol. A pesar de la cantidad de ensayos clínicos que revelaron la eficacia y la seguridad relativa de las estatinas, se notificaron varios efectos adversos: el más preocupante se relaciona con la función hepática, el músculo esquelético y los nervios periféricos. Las miopatías son los efectos adversos relacionados con más frecuencia. De hecho, la principal razón para la interrupción del tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas es, en general, la aparición de dolor muscular.

Se sabe que las estatinas causan efectos adversos, especialmente en la pauta de tratamiento prolongado. Chapman y Carrie (Chapman, J. y Carrie, A.; "*Mechanisms of Statin-Induced Myopathy - A Role for the Ubiquitin-Proteasome Pathway?"; Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2005; 25; 2441-2444) detallaron un informe acerca de los efectos secundarios causados por las estatinas, especialmente por aquellas relacionadas con la terapia del colesterol y acerca de los trastornos del metabolismo de la ubiquinona (CoQ10) en el músculo esquelético humano y la función mitocondrial.

En vista de estos efectos adversos, se propuso la combinación de estatinas con fármacos con acción sobre el metabolismo y/o la función mitocondrial, esencialmente CoQ10 y carnitina. Los siguientes pueden citarse como ejemplos de dichas asociaciones:

- Coenzima Q10 y estatina descritas en el documento WO0243721; US2002058026; WO0185155; US5316765; EP383432; y carnitina y estatina descritas en el documento WO2000074675; WO9901126

Otro ejemplo representativo de los efectos adversos causados por agentes terapéuticos asociados a trastornos mitocondriales y/o metabólicos es el grupo de los fármacos antiepilépticos (anticonvulsivantes). Se sabe que estos agentes terapéuticos influyen negativamente en el metabolismo óseo en vista de varias anomalías bioquímicas (del metabolismo óseo), que incluyen la hipocalcemia, la hipofosfatemia, niveles bajos de vitamina D y un aumento de la PTH (hormona para la tiroides) (véase, Valsamis, H.A., Arora, S.K., Labban, B. y McFarlane, S.I. "*Antiepileptic Drugs and Metabolism*". *Nutrition & Metabolism* 2006, 3: 36).

El documento US 5.977.162 A se refiere a un complemento nutricional para potenciar la función mitocondrial en las células, que incluye 10-1000 mg de ácido alfa lipoico, 10-1000 mg de acetil-L-carnitina, 15-360 mg de coenzima Q-10 y 15-360 mg de glutatión.

Como se ha analizado en los Antecedentes de la invención, no hay disponible, hasta ahora, una combinación de fármacos que una los efectos beneficiosos de los compuestos de la clase racetam (por ejemplo, piracetam) con los de la carnitina. Adicionalmente, no existe ningún medicamento que combine dicha asociación con CoQ10 o con agentes terapéuticos relacionados con trastornos mitocondriales y/o metabólicos, con el objetivo de reducir los efectos adversos de terapias basadas en agentes para el tratamiento de dichos trastornos, por ejemplo, agentes hipocolesterolemiantes, agentes hipoglucemiantes, agentes antiepilépticos y otros.

Sumario de la invención

La presente invención tiene por objeto proporcionar un uso como se reivindica en la reivindicación 1.

La invención proporciona un uso de una composición farmacéutica basada en el efecto sinérgico de la combinación de al menos un compuesto de la clase racetam con L-carnitina. Adicionalmente, una realización preferida de la invención proporciona una combinación de al menos un compuesto de la clase racetam y L-carnitina con coenzima Q10 y, opcionalmente, un agente terapéutico asociado a alteraciones mitocondriales y/o metabólicas para minimizar los efectos adversos de dicho agente. La combinación de al menos un compuesto de la clase racetam + L-carnitina y CoQ10 y un agente terapéutico asociado a trastornos mitocondriales y/o metabólicos puede estar en la misma forma farmacéutica o en formas farmacéuticas separadas.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Efecto de diferentes dosis de simvastatina sobre el hinchamiento mitocondrial demostrado a través de una curva de respuesta a la dosis de calcio y simvastatina.

Figura 2. Efecto de la combinación de L-carnitina y piracetam sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por simvastatina.

Figura 3. Efecto de la combinación de L-carnitina y piracetam sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por pravastatina.

Figura 4. Efecto de la combinación de L-carnitina y piracetam sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por lovastatina.

Figura 5. Efecto de la coenzima Q sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por simvastatina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de afecciones médicas que implican trastornos mitocondriales, incluyendo miopatías mitocondriales, inducidas por una estatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma, en un mamífero.

Algunas definiciones de los términos empleados en la descripción y las reivindicaciones se proporcionan de la siguiente manera:

- Agente terapéutico asociado a la alteración mitocondrial y/o metabólica tiene la intención de significar un fármaco que se usa en la terapia para minimizar o revertir una afección médica que implique disfunción mitocondrial o metabólica, como, por ejemplo, miopatía, neuropatía, hipercolesterolemia, hiperglucemia y epilepsia. Son ejemplos de agentes terapéuticos: agentes hipocolesterolemiantes, por ejemplo, estatinas; oxidantes de nucleótidos piridínicos, por ejemplo, acetoacetato; hormonas tiroideas; y agentes antiepilépticos.

- Cantidad terapéuticamente eficaz tiene la intención de significar la dosis diaria necesaria para minimizar o revertir una afección médica que implique una disfunción mitocondrial y/o metabólica.

- Sales farmacéuticamente aceptables tienen la intención de significar las formas de sal de los principios activos principales de la composición de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a (i) sales de adición de ácido atóxicas formadas por dichos principios activos con ácidos inorgánicos, tales como como, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, o con ácidos organocarboxílicos, tales como gluconato, o con ácidos organosulfónicos, tales como mesilato y besilato, (ii) sales metálicas, preferentemente besilato atóxico, (ii) sales metálicas, preferentemente sales de metales alcalinos atóxicas, incluyendo sales de sodio o potasio, formadas por dichos principios activos con bases de estos metales y pH ajustado al valor apropiado.

- Vehículo farmacéuticamente aceptable tiene la intención de significar cualquier sustancia inerte o sustancias utilizadas como vehículo o diluyente para uno cualquiera de los principios activos de la composición de la presente invención.

- RACETAM tiene la intención de significar fármacos noótropos que poseen un núcleo de pirrolidina. Dichos compuestos incluyen, pero no se restringen a, piracetam, luracetam, fasoracetam, nebracetam, rolziracetam, nefiracetam, levetiracetam, etiracetam, pramiracetam, oxiracetam, aniracetam, fenilpiracetam, coluracetam, brivaracetam, seletracetam, rolipram, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos e isómeros de los mismos.

- Inhibidor de HMG CoA tiene la intención de significar cualquier sustancia adecuada para el uso humano y veterinario que promueva el bloqueo de la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa, inhibiendo, por tanto, el colesterol. Dichas sustancias incluyen, pero no se limitan a, estatinas, que incluyen, pero no se restringen a, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina, rosuvastatina, sales farmacéuticamente aceptables de las mismas; e isómeros de las mismas.

El uso de una composición farmacéutica según lo reivindicado se basa en la sinergia inesperada entre al menos un fármaco del grupo racetam y L-carnitina, sinergia que permite el tratamiento de trastornos mitocondriales simultáneamente con la terapia de deficiencia de CoQ10 y de disfunciones metabólicas, tales como para la hipercolesterolemia, la diabetes del síndrome metabólico y disfunciones neurodegenerativas asociadas al proceso de envejecimiento.

Para confirmar la sinergia de la combinación de al menos un principio activo del grupo racetam con L-carnitina, se realizaron experimentos in vitro utilizando pequeñas dosis de piracetam, L-carnitina y piracetam + L-carnitina.

Sorprendentemente, la combinación de estos dos fármacos, aplicados a la misma dosis y administrados por separado, presentó una acción protectora significativa para las mitocondrias frente al daño inducido por la simvastatina. Como se ha mencionado anteriormente, las estatinas tienen, como efecto adverso, una acción perjudicial sobre las mitocondrias, que es una de las causas de la TPM y las miopatías que aparecen en el tratamiento de hipercolesterolemia a medio y largo plazo.

La concentración de piracetam, en la composición de la presente invención, puede corresponder de una dosis diaria de 100 mg a 12 g y puede estar en una dosis única o en dosis múltiples en formas farmacéuticas apropiadas.

La concentración de L-carnitina puede corresponder a una dosis diaria de 100 mg a 6 g y puede ser una dosis única o puede distribuirse en dosis múltiples.

La concentración de coenzima Q10 en la composición de la invención puede corresponder a una dosis diaria de 5 mg a 200 mg, en una dosis única o en dosis múltiples.

Adicionalmente, de acuerdo con la invención, la relación de los componentes de la combinación L-carnitina:racetam, por ejemplo, piracetam, puede variar en el intervalo de 1:1 a 1:10. Son relaciones preferidas de L-carnitina:racetam, por ejemplo, piracetam, 1:1 o 1:1,3 o 1:1:2 cuando están presentes con CoQ10.

El agente de la terapia metabólica como se usa de acuerdo con la invención puede ser cualquier fármaco dirigido al tratamiento de la disfunción del metabolismo, tal como la hipercolesterolemia. Preferentemente, dicho agente de terapia metabólica se selecciona entre el grupo de estatinas que incluye: simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina, rosuvastatina, sales farmacéuticamente aceptables de las mismas e isómeros de las mismas. La concentración del agente de terapia metabólica puede corresponder a una dosis diaria utilizada generalmente en medicamentos antilipidémicos.

La combinación de piracetam + L-carnitina, puede incluir, adicionalmente, un agente terapéutico relacionado con trastornos mitocondriales y/o metabólicos, con o sin CoQ10) y un vehículo que, además de farmacéuticamente aceptable, debe ser compatible con otros componentes de la formulación y dichas composiciones pueden estar en cualquier forma farmacéutica.

Son ejemplos de dichas formas farmacéuticas (i) comprimidos, opcionalmente recubiertos, masticables, efervescentes, de múltiples capas o solubles; (ii) píldoras; (iii) polvo, opcionalmente dispersable o efervescente; (iv) cápsulas de cualquier tipo, tales como una cápsula de gelatina dura, una cápsula de gelatina blanda y una cápsula amilácea; (v) pastillas; (vi) gránulos, opcionalmente en forma de micropartículas o microcápsulas o en preparaciones vectorizadas, tales como, liposomas; (vii) supositorios, (viii) soluciones, opcionalmente orales, nasales, oftálmicas; (ix) inyectables (incluyendo subcutáneos, intradérmicos, intermusculares e intravenosos); (x) suspensiones; (xi) jarabes; (xii) infusión; y otros. Las soluciones, suspensiones o jarabes de administración oral pueden estar, por ejemplo, en presentaciones farmacéuticas de viales, frascos, ampollas, etc. También se incluyen en la presente invención composiciones de acción rápida, de acción prolongada y de acción retardada. Las formas farmacéuticas preferidas de la invención son las soluciones o suspensiones para administración oral, preferentemente en la presentación farmacéutica de un vial, de vidrio o plástico.

En el caso de formas farmacéuticas como solución o suspensión para la administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir disolventes y cosolventes, tampones, conservantes, colorantes, aromatizantes, edulcorantes, agentes reductores, agentes espesantes, agentes secuestrantes, tensioactivos, componentes para el ajuste del pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio), agentes de suspensión, antioxidantes, entre otros. Los disolventes o medios de suspensión pueden ser: agua purificada y/u otros disolventes hidrófilos (por ejemplo, etanol, DMSO, propilenglicol, PEG) o disolventes hidrófobos (por ejemplo, aceites). Los cosolventes pueden ser: etanol, propilenglicol, glicerol, entre otros. Los conservantes pueden ser: fenoles, parabenos y ácido benzoico. Los agentes reductores pueden ser: vitamina E, ácido ascórbico, etc. Lo esencial es que cualquiera de estos excipientes o aditivos esté dentro de las exigencias de calidad para el uso humano y veterinario establecidas por las autoridades competentes.

En el caso de las formas farmacéuticas en forma de comprimidos, pueden incluir uno o más excipientes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes diluyentes, disgregantes, aglutinantes, colorantes y aromatizantes. El diluyente puede ser uno o más de carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa pulverulenta, dextratos, dextrinas, excipientes de dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible y azúcar de pastelería y, en particular, puede ser lactosa. El aglutinante puede ser uno o más de entre metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, etilcelulosa, alcohol polivinílico, pululano, almidón pregelatinizado, agar, goma tragacanto, derivados de ácido algínico y propilenglicol, y alginato, y en particular puede ser polivinilpirrolidona. Los disgregantes pueden ser uno o más de entre hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa de sodio, almidón, amidoglicolato de sodio, celulosa cristalina, almidón hidroxipropílico y almidón parcialmente pregelatinizado.

Las composiciones farmacéuticas como se usan en la presente invención pueden prepararse mediante procesos conocidos en el estado de la técnica.

El término alteración mitocondrial tiene la intención de significar todas las disfunciones mitocondriales susceptibles de tratamiento sistémico, incluyendo miopatías mitocondriales.

Adicionalmente, el uso de la invención abarca terapias de disfunciones metabólicas que implican el uso de fármacos con efectos adversos, que afectan a las mitocondrias y que generan o amplifican citopatologías, tales como miopatías y trastornos neurodegenerativos. Un ejemplo importante del método de la invención es la terapia de la hipercolesterolemia con el uso de la composición de la invención en el sentido de que el agente terapéutico asociado a la alteración mitocondrial y/o metabólica es una estatina del grupo que incluye, pero no se limita a, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina, rosuvastatina, sales farmacéuticamente aceptables de las mismas e isómeros de las mismas.

La presente invención también se refiere a la administración de la composición de la invención en una dosis única o en dosis múltiples correspondientes a una dosis diaria necesaria para atenuar o eliminar la disfunción mitocondrial y/o metabólica. Esta dosificación puede estar en el intervalo de 100 mg a 12 g para el piracetam; en el intervalo de 100 mg a 6 g para la L-carnitina; y en el intervalo de 5 mg a 200 mg para la coenzima Q10.

Adicionalmente, la invención se refiere a una composición que comprende: (a) la combinación de al menos un principio activo del grupo racetam, por ejemplo, piracetam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un isómero del mismo con L-carnitina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un de la misma; y (b) sustancias que interfieren en el metabolismo celular. Son ejemplos de dichas sustancias los donadores de radicales metilo, tales como acetil metionina, betaína y ácido fólico en dosis utilizadas normalmente en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, 400 mg (acetil metionina), 500 mg (betaína) y 800 mg (ácido fólico).

La invención también se refiere a un uso de una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de piracetam, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un isómero del mismo;
(b) una cantidad terapéuticamente eficaz de L-carnitina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma; y
(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable como una segunda realización principal.

En una realización adicional de acuerdo con la segunda realización principal, la composición farmacéutica de acuerdo con la segunda realización principal comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de coenzima Q10.

En una realización adicional de acuerdo con la segunda realización principal, la composición farmacéutica de acuerdo con la segunda realización principal comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos asociados a alteraciones mitocondriales y/o metabólicas.

En una realización adicional de acuerdo con la segunda realización principal, la relación de L-carnitina con respecto a piracetam varía de 1:1 a 1:10.

En una realización adicional de acuerdo con la segunda realización principal, dicho agente terapéutico se asocia a un agente hipocolesterolemiante.

En una realización adicional de acuerdo con la segunda realización principal, dicha estatina se selecciona entre el grupo que consiste en simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina, rosuvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas o un isómero de las mismas.

En una realización adicional de acuerdo con la segunda realización principal, dicha estatina es simvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

En una realización adicional de acuerdo con la segunda realización principal, dicha estatina es lovastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

En una realización adicional de acuerdo con la segunda realización principal, dicha estatina es pravastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

También se prefiere el uso de una composición farmacéutica que comprenda:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de piracetam, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un isómero del mismo;

(b) una cantidad terapéuticamente eficaz de L-carnitina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma;
(c) una cantidad terapéuticamente eficaz de coenzima Q10; y
(d) un vehículo farmacéuticamente aceptable como una tercera realización principal.

En una realización adicional de acuerdo con la tercera realización principal, la composición farmacéutica comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos asociados a alteraciones mitocondriales y/o metabólicas.

En una realización adicional de acuerdo con la tercera realización principal, la relación de L-carnitina con respecto a piracetam varía de 1:1 a 1:10.

En una realización adicional de acuerdo con la tercera realización principal, dicho agente terapéutico se asocia a un agente hipocolesterolemiante.

En una realización adicional de acuerdo con la tercera realización principal, dicho agente terapéutico asociado a perturbación mitocondrial y/o metabólica es un agente hipocolesterolemiante.

En una realización adicional de acuerdo con la tercera realización principal, dicho agente hipocolesterolemiante es una estatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

En una realización adicional de acuerdo con la tercera realización principal, dicha estatina se selecciona entre el grupo que consiste en simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina, rosuvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas o un isómero de las mismas.

En una realización adicional de acuerdo con la tercera realización principal, dicha estatina es simvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

En una realización adicional de acuerdo con la tercera realización principal, dicha estatina es lovastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

En una realización adicional de acuerdo con la tercera realización principal, dicha estatina es pravastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

También se prefiere el uso de una composición farmacéutica que comprenda:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de piracetam, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un isómero del mismo;
(b) una cantidad terapéuticamente eficaz de carnitina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma;
(c) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos asociados a alteraciones mitocondriales y/o metabólicas; y
(d) un vehículo farmacéuticamente aceptable en una cuarta realización principal.

En una realización adicional de acuerdo con la cuarta realización principal, la composición farmacéutica comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de coenzima Q10.

En una realización adicional de acuerdo con la cuarta realización principal, la relación de carnitina con respecto a piracetam varía de 1:1 a 1:10.

En una realización adicional de acuerdo con la cuarta realización principal, dicho agente terapéutico se asocia a un agente hipocolesterolemiante, dicho agente hipocolesterolemiante es una estatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

En una realización adicional de acuerdo con la cuarta realización principal, dicha estatina se selecciona entre el grupo que consiste en simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina, rosuvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas o un isómero de las mismas.

En una realización adicional de acuerdo con la cuarta realización principal, dicha estatina es simvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

En una realización adicional de acuerdo con la cuarta realización principal, dicha estatina es lovastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

En una realización adicional de acuerdo con la cuarta realización principal, dicha estatina es pravastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

También se prefiere el uso de una composición farmacéutica que comprenda:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de piracetam, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un isómero del mismo;
(b) una cantidad terapéuticamente eficaz de L-carnitina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma;
(c) una cantidad terapéuticamente eficaz de coenzima Q10;
(d) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico asociado a alteraciones mitocondriales y/o metabólicas; y
(e) un vehículo farmacéuticamente aceptable como una quinta realización principal.

En una realización adicional de acuerdo con la quinta realización principal, la relación de carnitina con respecto a piracetam varía de 1:1 a 1:10.

En una realización adicional de acuerdo con la quinta realización principal, dicho agente terapéutico se asocia a un agente hipocolesterolemiante, en el que dicho agente hipocolesterolemiante es una estatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

En una realización adicional de acuerdo con la quinta realización principal, dicha estatina se selecciona entre el grupo que consiste en simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina, rosuvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas o un isómero de las mismas.

En una realización adicional de acuerdo con la quinta realización principal, dicha estatina es simvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

En una realización adicional de acuerdo con la quinta realización principal, dicha estatina es lovastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

En una realización adicional de acuerdo con la quinta realización principal, dicha estatina es pravastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma.

La invención también se refiere al uso de racetam y L-carnitina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una alteración mitocondrial en un mamífero.

La invención también se refiere al uso de racetam y L-carnitina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de los efectos secundarios relacionados con la alteración mitocondrial inducidos por un fármaco en un mamífero como una sexta realización principal.

La invención también se refiere al uso de acuerdo con la sexta realización principal, en la que dicha alteración mitocondrial es una miopatía.

La invención también se refiere al uso de acuerdo con la sexta realización principal, en la que dicha alteración mitocondrial es una disfunción neurodegenerativa y dicha disfunción neurodegenerativa puede seleccionarse entre el grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

La invención se refiere adicionalmente a un método de tratamiento y/o prevención de trastornos mitocondriales, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero una combinación de racetam y L-carnitina como una séptima realización principal.

La invención se refiere adicionalmente a un método descrito anteriormente, en el que dicha alteración mitocondrial es una miopatía.

La invención se refiere adicionalmente a un método descrito anteriormente, en el que dicha alteración mitocondrial es una disfunción neurodegenerativa y dicha disfunción neurodegenerativa puede seleccionarse entre el grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

La invención se refiere adicionalmente a un método descrito anteriormente, en el que dicha administración es una dosis única o dosis múltiples para dicho mamífero.

La invención se refiere adicionalmente a un método de tratamiento y/o prevención de los efectos secundarios relacionados con la alteración mitocondrial inducidos por un fármaco, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero una combinación de racetam y carnitina.

Los siguientes ejemplos son realizaciones adicionales de la invención. Sin embargo, debe entenderse que dichos ejemplos y realizaciones solo se proporcionan con fines ilustrativos y diferentes modificaciones o cambios, a la luz de las realizaciones proporcionadas, son familiares para los profesionales de la técnica y deben incluirse en el espíritu y alcance de la invención.

Ejemplos

En los ejemplos que se presentan a continuación, se realizaron ejemplos con mitocondrias aisladas de hígado de ratas con el objetivo de demostrar la actividad protectora de los compuestos L-carnitina, piracetam y combinaciones de los mismos, en respuesta al hinchamiento mitocondrial provocado por estatinas y otras sustancias.

Las mitocondrias se aislaron de hígado de rata adulta (MFR) utilizando la técnica de centrifugación diferencial, de acuerdo con SCHNEIDER y HOGEBOOM (1951), después de un ayuno de 12 h. El hígado, retirado después de la muerte del animal por conmoción cerebral, se lavó en una solución de sacarosa 250 mM que contenía tampón HEPES 10 mM pH 7,2 y EGTA 0,5 mM, se cortó con unas tijeras y se homogeneizó en un homogeneizador Potter-Elvehjem.

El material se centrifugó a 2500xg durante 10 minutos. El sobrenadante resultante se centrifugó durante 10 minutos a 8000xg. El sobrenadante se descartó y el sedimento se resuspendió en sacarosa 250 mM, HEPES 5 mM pH 7,2, EGTA 0,3 mM y se centrifugó como en la etapa anterior. La fracción mitocondrial se volvió a suspender en la misma solución sin EGTA, en una concentración de aproximadamente 80 mg de proteína por mililitro de suspensión de mitocondrias.

Los experimentos con mitocondrias aisladas se realizaron a 30 ºC en una reacción convencional que contenía sacarosa 125 mM, cloruro de potasio 65 mM, HEPES 10 mM pH 7,2 y fosfato 2 mM. El sustrato utilizado fue malato 5 mM, piruvato, glutamato y α-cetoglutamato. Otros reactivos utilizados se indican en las figuras.

El hinchamiento mitocondrial se calculó basándose en la disminución de la turbidez de una suspensión mitocondrial medida a 520 nm en un espectrómetro Hitachi modelo U-3000 durante un período de tiempo entre 0 y 800 segundos.

Este procedimiento de evaluación de la modificación de las mitocondrias se basa en el hecho de que las suspensiones de mitocondrias son turbias y dispersan la luz incidente. La luz dispersada es una función de la diferencia entre el índice de refracción de las matrices mitocondriales y, en consecuencia, cualquier proceso que disminuya esta diferencia disminuirá la luz dispersada y aumentará la transmitancia (véase Nicholls, D.G. y Ákerman, K.E.O., *Mitochondrial calcium transport. Biochim. Biophys. Acta* 683, 57-88 (1982)). De esta manera, un aumento en el volumen de la matriz mitocondrial, asociado a la entrada de solutos permeables, da como resultado una disminución consiguiente de la luz dispersada. Una medición espectrofotométrica de la reducción de la absorbancia a 540 nm (*Ca2+-dependent NAD(P)+-induced alterations in membrane permeability of the mitochondria. Integration of Mitochondrial Function*, Ed J. Lemasters, Plenum, Nueva York, páginas 535-542) se realiza en un espectrofotómetro conectado a un registrador potenciométrico. Las mitocondrias (0,5 mg de proteína/ml) se incubaron en la reacción y los experimentos se realizaron a una temperatura de 30 ºC.

EJEMPLO 1 - ENSAYO in vitro de la respuesta de TPM al calcio y la simvastatina.

Se usó un segundo protocolo, diferente del anterior, para los experimentos en los Ejemplos. Se aislaron mitocondrias de los hígados de ratas o ratones mediante centrifugación diferencial convencional (véase la descripción del método en Kaplan RS, Pedersen PL. *Characterization of phosphate efflux pathways in rat liver mitochondrial. Biochem J* 1983; 212: 279-88), usando animales adultos en ayunas durante 12 horas. Los hígados se homogeneizaron en sacarosa 250 mM, EGTA 1 mM y tampón Hepes 10 mM (pH 7,2). La suspensión mitocondrial se lavó dos veces y el precipitado final se volvió a suspender en una solución de sacarosa 250 mM hasta una concentración final de 80-100 mg/ml de proteína.

La Figura 1 ilustra una curva de respuesta a la dosis de calcio y simvastatina. Los resultados muestran que la simvastatina induce TPM. En particular, simvastatina 40 μM más Ca^{2+} 30 μM indujeron el mayor aumento de hinchamiento de la mitocondria. En la figura, Ca se refiere al calcio, simvastatina se refiere a la simvastatina, tiempo se refiere al tiempo y segundos se refiere a los segundos.

EJEMPLO 2 - Efecto de la combinación de L-carnitina y piracetam sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por estatinas

Después de determinar la dosis más pequeña de L-carnitina y la dosis más pequeña de piracetam que presentaron algún efecto protector sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por estatinas (simvastatina, pravastatina y lovastatina), la eficacia de la combinación (L-carnitina + piracetam) se evaluó en las mismas concentraciones. En

consecuencia, se determinó que, para simvastatina y pravastatina, se utilizaría una combinación de L-carnitina 0,5 µg/ml + piracetam 1,25 µg/ml (Figuras 2 y 3, respectivamente); y para lovastatina, se utilizaría una combinación de L-carnitina 0,5 µg/ml + piracetam 1,25 µg/ml (Figura 4).

En la Figura 2, se incubaron MFR (0,5 mg/ml) en una reacción convencional que contenía simvastatina (línea b), simvastatina + L-carnitina 0,5 µg/ml (línea c), simvastatina + piracetam 1,25 µg/ml (línea d) y simvastatina + L-carnitina 0,5 µg/ml + piracetam 1,25 µg/ml (línea e) y en comparación con las mitocondrias sin adición de simvastatina (control, línea a). Las adiciones de L-carnitina, piracetam y L-carnitina + piracetam a las mitocondrias controladas se ilustran en las líneas f, g y h, respectivamente. En la figura, tiempo se refiere al tiempo y segundos se refieren a los segundos.

La Figura 3 muestra el perfil espectrofotométrico de MFR (0,5 mg/ml) incubadas en una reacción convencional que contenía pravastatina (línea b), pravastatina + L-carnitina 0,5 µg/ml (línea c), pravastatina + piracetam 1,25 µg/ml (línea d) y pravastatina + L-carnitina 0,5 µg/ml + piracetam 1,25 µg/ml (línea e) y en comparación con las mitocondrias sin adición de pravastatina (control, línea a). Las adiciones de L-carnitina, piracetam y L-carnitina + piracetam a las mitocondrias controladas se ilustran en las líneas f, g y h, respectivamente. En la figura, tiempo se refiere al tiempo y segundos se refieren a los segundos.

La Figura 4 presenta el resultado de la combinación de L-carnitina y piracetam sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por lovastatina. Se incubaron MFR (0,5 mg/ml) en una reacción convencional que contenía lovastatina (línea b), lovastatina + L-carnitina 0,5 µg/ml (línea c), lovastatina + piracetam 1,25 µg/ml (línea d) y lovastatina + L-carnitina 0,5 µg/ml + piracetam 1,25 µg/ml (línea e) y en comparación con las mitocondrias sin adición de lovastatina (control, línea a). Las adiciones de L-carnitina, piracetam y L-carnitina + piracetam a las mitocondrias controladas se ilustran en las líneas f, g y h, respectivamente. En la figura, tiempo se refiere al tiempo y segundos se refieren a los segundos.

Por tanto, es posible el uso de bajas concentraciones de piracetam y L-carnitina en la composición de la presente invención y con esto, evitar los efectos secundarios de concentraciones más altas de estos dos fármacos, así como, tratar o prevenir los efectos adversos inducidos por estatinas o agentes terapéuticos asociados a trastornos mitocondriales y/o metabólicos o afecciones relacionadas con el estrés oxidativo, tales como la hipoxia, la hipoglucemia, el envejecimiento y otros.

EJEMPLO 3 - Efecto de la coenzima Q10, sola o combinada con L-carnitina y piracetam (Piracar), sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por simvastatina

La figura 5 muestra el perfil espectrofotométrico de MFR (0,5 mg/ml) incubadas en una reacción convencional que contenía simvastatina (línea b), simvastatina + Piracar 0,25/0,65 µg/ml (línea c), simvastatina + CoQ 5 µg/ml (línea d), simvastatina + CoQ 5 µg/ml + Piracar 0,25/0,65 µg/ml (línea e); y en comparación con las mitocondrias sin adición de simvastatina (control, línea a). Estos resultados demuestran nuevamente el efecto sinérgico de la combinación de L-carnitina y piracetam (PIRACAR) y el efecto de la adición de coenzima Q10 en la protección frente al hinchamiento mitocondrial. En la figura, tiempo se refiere al tiempo y segundos se refieren a los segundos.

EJEMPLO 4 - COMPOSICIÓN DE LA INVENCIÓN EN UNA FORMA DE COMPRIMIDO

La composición de la invención puede estar en forma de un comprimido o un comprimido recubierto.

En forma de comprimido, inicialmente se hace una mezcla con los principios activos y un vehículo y los aditivos necesarios, no solo para obtener una formulación adecuada para la compresión, sino también para obtener un medicamento con un período de caducidad adecuado. Los componentes y la combinación de los mismos, así como las técnicas de producción, son conocidos en la técnica de la farmacotécnica y la producción farmacéutica.

En la siguiente tabla (a), como ejemplo, se encuentran formulaciones de la combinación piracetam + carnitina de acuerdo con la invención.

(a) Formulación del comprimido o núcleo de comprimido

Componente	mg/cpo *	mg/cpo
L-Carnitina	250	500
Piracetam	250	350
Lactosa	332	332
Celulosa	83	97,5
Polivinilpirrolidona	25	25
Dióxido de silicio colodial	20	5
Croscarmelosa de sodio	30	30
FD&C Amarillo n.º 6	-	0,5
Estearato de magnesio	10	10
* mg/cpo = mg/comprimido		

Las formulaciones en la tabla (a) también pueden constituir el núcleo de un comprimido recubierto, donde la formulación del recubrimiento puede ser como se ilustra en la tabla (b).

(b) Formulación para el recubrimiento del comprimido recubierto

Recubrimiento	mg/cpo
Copolímero de ácido metacrílico	100
Citrato de trietilo	10
Talco	40
Agua	95
Alcohol isopropílico	705

EJEMPLO 5 - COMPOSICIÓN DE LA INVENCIÓN EN FORMA DE CÁPSULA

La composición de la invención también puede estar en forma de una cápsula, que puede ser de uno de dos tipos: una cápsula de gelatina dura o una cápsula de gelatina blanda. Las técnicas de llenado y manipulación de cápsulas son conocidas en el estado de la técnica. La composición de la invención puede tener la siguiente formulación que se muestra para una cápsula de gelatina dura.

Componente	Peso/cápsula	Proporción % del componente por cápsula
Piracetam	350,00 mg	35,00 %
L-Carnitina	500,00 mg	50,00 %
Celulosa microcristalina	146,50 mg	14,65 %
Estearato de magnesio	3,50 mg	0,35 %
Cápsula de gelatina dura	1 cápsula	1 cápsula

EJEMPLO 6 – COMPOSICIÓN DE LA INVENCIÓN EN FORMA DE UNA SUSPENSIÓN INYECTABLE

La composición de la invención puede prepararse en forma inyectable de acuerdo con técnicas conocidas en el estado de la técnica. Uno de los principales cuidados en este tipo de preparación se refiere a la garantía de pureza del vehículo, que debe tener ausencia de componentes pirógenos y endotoxinas. La composición de la invención puede tener la siguiente formulación que se muestra para una suspensión inyectable.

Componente	Peso/ampolla
Piracetam	500,00 mg
L-carnitina	500,00 mg
Acetato de sodio	28 mg
Ácido acético glacial	12,44 mg
Agua para inyección	c.s.p. 2,0 ml

EJEMPLO 7 – COMPOSICIÓN DE LA INVENCIÓN EN FORMA DE UNA SOLUCIÓN ORAL

Una forma preferida de la composición de la invención es una solución oral y puede prepararse mediante técnicas conocidas en el estado de la técnica. Un ejemplo no limitante de una solución oral de la presente invención se muestra en la siguiente tabla.

Componente	Peso/ampolla	Proporción% del componente para presentación farmacéutica
Piracetam	350,00 mg	7,00 %
L-Carnitina	500,00 mg	10,00 %
Ciclamato de sodio	15,00 mg	0,30 %
Coloración	0,02 mg	0,0004 %
Aroma	0,85 mg	0,017 %
Metilparabeno	7,50 mg	0,15 %
Propilparabeno	0,50 mg	0,01 %
Agua purificada	c.s.p. 5,0 ml	c.s.p. 100,00 %
Ácido clorhídrico	c.s. pH	c.s. pH
Hidróxido de sodio	c.s. pH	c.s. pH

La solución para la administración oral como se muestra en la tabla anterior puede acondicionarse en una presentación farmacéutica adecuada, tal como un vial, una ampolla, etc., en la que la presentación preferida es el vial.

Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en la descripción se indican para una referencia fácil para los profesionales de la técnica relevante.

La invención se explica a modo de descripción, ilustración y ejemplos, con fines de claridad y comprensión, y será obvio que pueden practicarse variaciones y modificaciones dentro del alcance de esta descripción y las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Uso de piracetam y L-carnitina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la miopatía inducida por una estatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un isómero de la misma, en un mamífero.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha estatina se selecciona entre el grupo que consiste en simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina, rosuvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas o un isómero de las mismas.

FIGURA 1

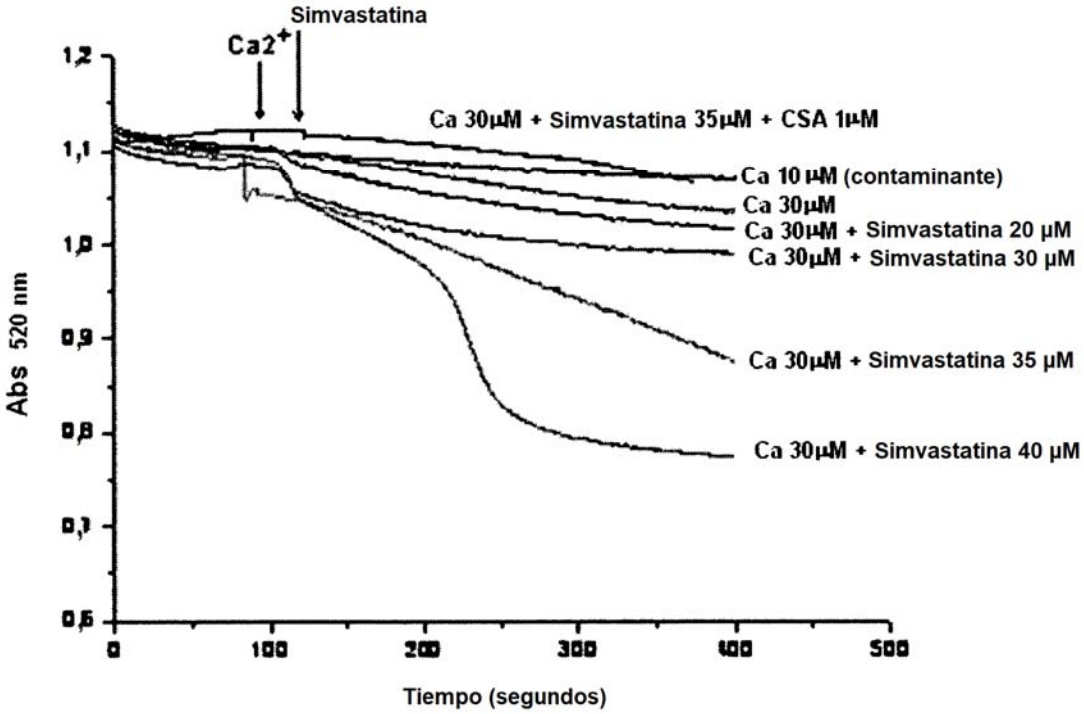

Simvastatina
Ca2+
Ca 30µM + Simvastatina 35µM + CSA 1µM
Ca 10 µM (contaminante)
Ca 30µM
Ca 30µM + Simvastatina 20 µM
Ca 30µM + Simvastatina 30 µM
Ca 30µM + Simvastatina 35 µM
Ca 30µM + Simvastatina 40 µM
Abs 520 nm
1,2
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0
100
200
300
400
500
Tiempo (segundos)

FIGURA 2

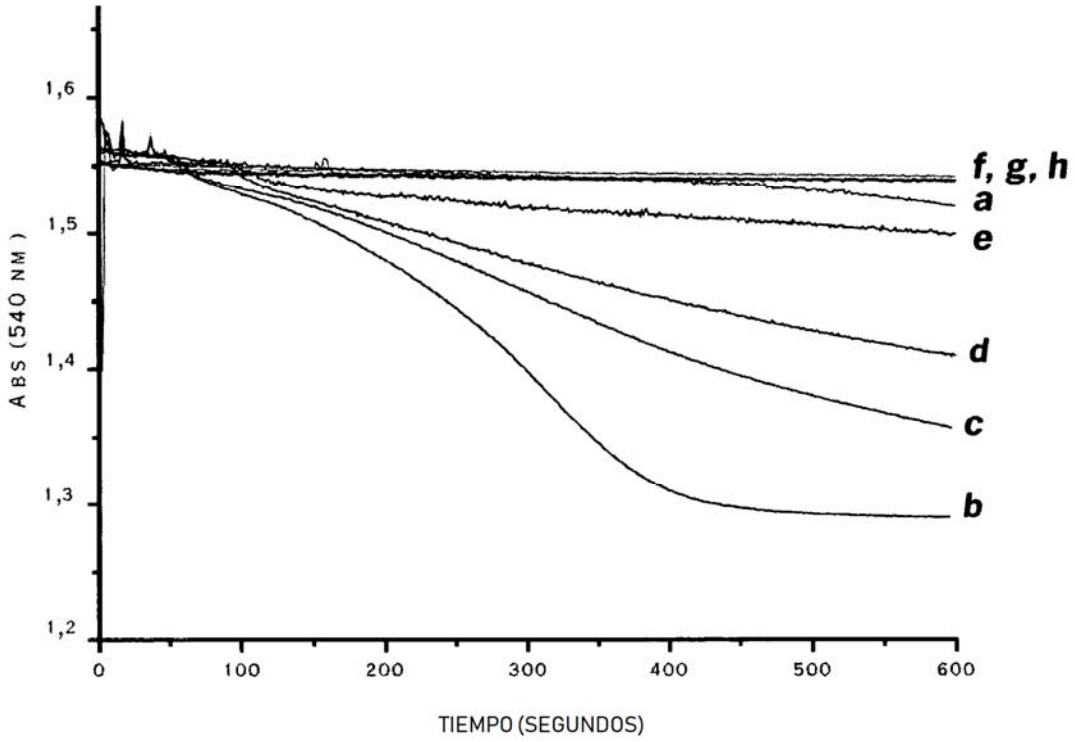

1,6
1,5
1,4
1,3
1,2
ABS (540 NM)
0
100
200
300
400
500
600
TIEMPO (SEGUNDOS)
f, g, h
a
e
d
c
b

FIGURA 3

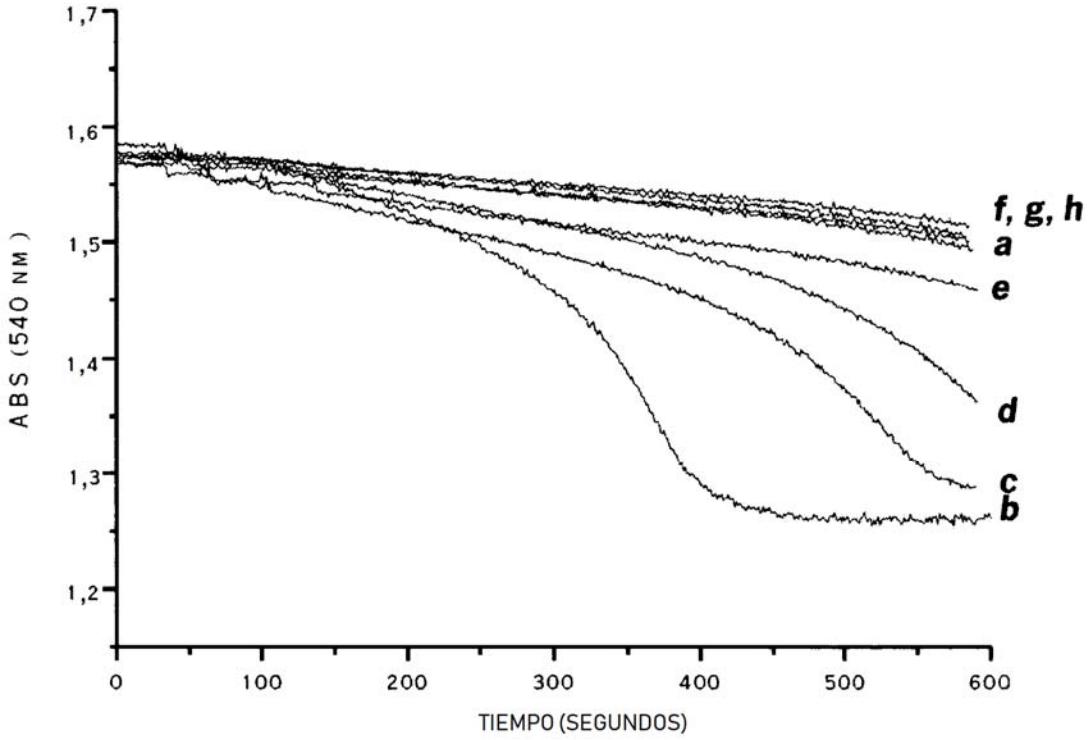

1,7
1,6
1,5
1,4
1,3
1,2
ABS (540 NM)
0
100
200
300
400
500
600
TIEMPO (SEGUNDOS)
f, g, h
a
e
d
c
b

FIGURA 4

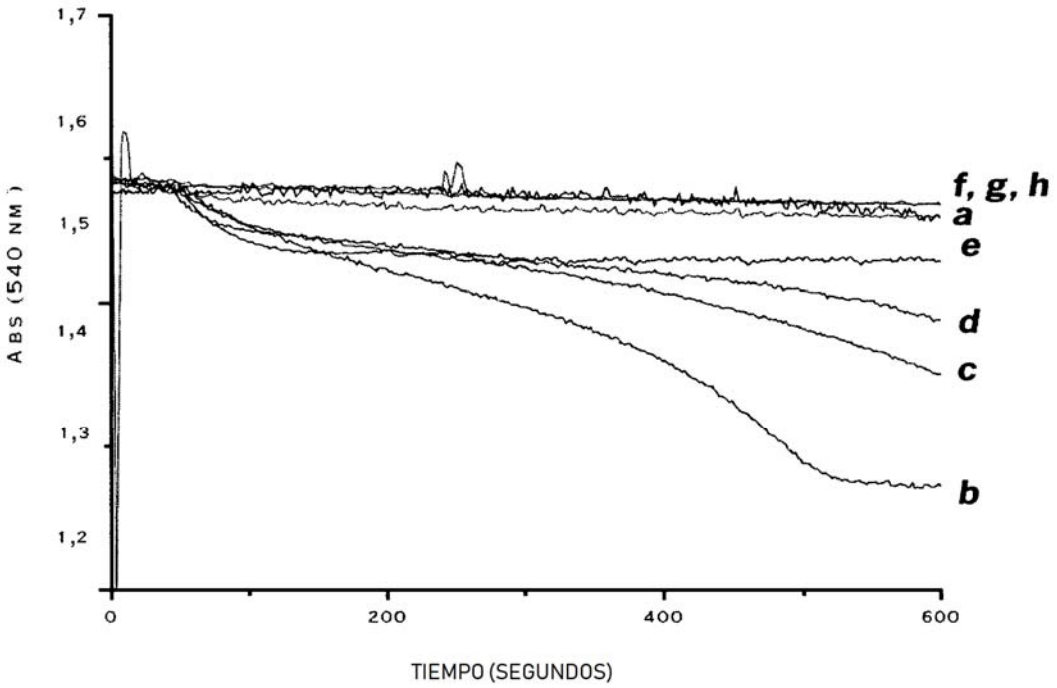
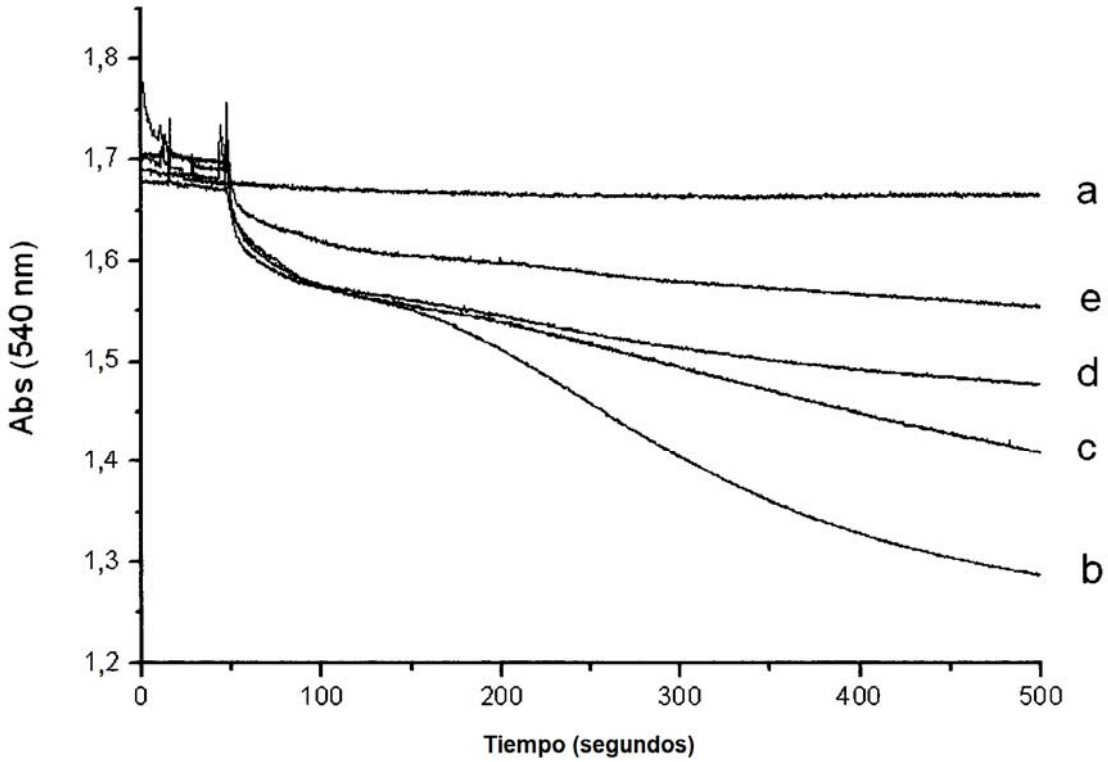

1,7
1,6
1,5
1,4
1,3
1,2
ABS (540 NM)
0
200
400
600
TIEMPO (SEGUNDOS)
f, g, h
a
e
d
c
b

FIGURA 5


1,8
1,7
1,6
1,5
1,4
1,3
1,2
Abs (540 nm)
0
100
200
300
400
500
Tiempo (segundos)
a
e
d
c
b