



(19) OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 322 455**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/21 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

A61P 5/26 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03780642 .9**

(96) Fecha de presentación : **20.11.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1569635**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

(54) Título: **Uso de carnitinas para la prevención y/o tratamiento de trastornos producidos por la andropausia.**

(30) Prioridad: **13.12.2002 IT RM02A0620**

(73) Titular/es: **SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.**
Viale Shakespeare, 47
00141 Roma, IT

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.06.2009

(72) Inventor/es: **Koverech, Aleardo;**
Cavallini, Giorgio y
Biagiotti, Giulio

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.06.2009

(74) Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

DESCRIPCIÓN

Uso de carnitinas para la prevención y/o tratamiento de trastornos producidos por la andropausia.

5 La invención descrita aquí se refiere al uso de acetil L-carnitina y propionil L-carnitina en combinación para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos producidos por la andropausia.

Aproximadamente el 20% de los hombres de más de 50 años de edad padecen de libido o deseo sexual y función 10 eréctil reducidos, también durante la noche, depresión del estado de ánimo, y disminución de la actividad intelectual, y capacidad de orientación espacial, así como fatiga, irritabilidad, masa corporal magra, capacidad muscular, concentración mental, y funcionamiento de aparato del crecimiento del pelo reducidos, grasa visceral aumentada, atrofia de la piel, y densidad ósea reducida que produce osteopenia y osteoporosis. Este síndrome se ha denominado “disminución 15 de andrógeno en el hombre que envejece” (ADAM, androgen decline in the aging male) o “deficiencia parcial de andrógeno del hombre que envejece” (PADAM, partial androgen deficiency of the aging male) o “andropausia” (*The Aging Male*, 4: 151-162, 2001).

En *J. Urol.*, 151: 54-61, 1994 se describió que este síndrome es debido a fenómenos parcialmente modificables relacionados con la edad.

20 En relación con esto, las enfermedades relacionadas con la edad son un campo de aplicación en expansión debido al rápido incremento en la población con edad superior a 60 (*J. Urol.*, 163: 705-712, 2000).

En diversos círculos se reivindica que la andropausia está asociada con un descenso progresivo en la producción de 25 andrógeno (*The Aging Male*, 4: 151-162, 2001) y que se puede usar apropiadamente la terapia de remplazo de andrógeno, de la misma manera en que se ha usado la terapia de remplazo de estrógeno para las mujeres en la menopausia. Los síntomas de la andropausia, de hecho, son similares, aunque menos marcados, a los resultantes de la castración química o quirúrgica para el tratamiento de adenocarcinoma de la próstata (*J. Urol.*, 167: 2361-2368, 2002).

30 Los fármacos útiles para el tratamiento de la andropausia ya son conocidos. En *The Aging Male*, 4: 151-162, 2001 se describe que pacientes en la andropausia obtienen una cantidad razonable de beneficio si se tratan con 40 x 2 mg/día de undecanoato de testosterona.

El tratamiento hormonal para la andropausia no está exento de sus inconvenientes; en *J. Urol.*, 151: 54-61, 1994 y en *J. Urol.*, 163: 705-712, 2000, de hecho, se describe que el tratamiento con testosterona no se puede dar en presencia 35 de cáncer de próstata asintomático o manifiesto.

En *J. Impot. Res.*, Feb 2002; 14 Supl. 1:S93-8 se describe que la administración de andrógenos puede tener efectos secundarios sobre el hígado, el estado lipídico, enfermedades cardiovasculares o de la próstata, y sobre trastornos del sueño y de comportamiento.

40 Además, en vista de la frecuencia de adenoma y adenocarcinoma (*Rigatti P, Scattoni V, PSA: Antigene prostatico específico. Edizioni Medico Scientifiche (EDIMES) Pavía, 1997*) se ha encontrado que aproximadamente el 30% de los pacientes con síntomas atribuibles a la andropausia no se pueden someter a la terapia de remplazo de andrógeno.

45 Los usos previos de propionil L-carnitina y acetil L-carnitina son ya conocidos.

En la patente de EE.UU. 5811457 se describe el uso de propionil L-carnitina para el tratamiento de arteriopatía obliterante crónica.

50 En la patente de EE.UU. 6063820 se describe el uso de alcanoil L-carnitinas para la preparación de un compuesto nutriente terapéutico para sujetos que padecen diabetes mellitus.

En la patente europea EP 0 973 415, se describe una composición que consiste en L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina, útil para atletas sometidos a un esfuerzo físico intenso, o para individuos asténicos.

55 En la solicitud de patente WO999/17623, se describe una composición dietética, que consiste en L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina para el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica.

En la patente de EE.UU. 6090848, se describe que la combinación de L-carnitina y acetil L-carnitina es útil para 60 el tratamiento de oligoastenoteratospermia.

EP-A-0 881 839 se refiere a una preparación farmacéutica que comprende una acilcarnitina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma para terapia o profilaxis de un síntoma causado por disfunción metabólica entre los síntomas se mencionan fatiga, dificultad de pensamiento, incapacidad de concentrarse y depresión.

65 US-A-6037373 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto seleccionado de acetil L-carnitina y propionil L-carnitina. Entre los trastornos tratables se menciona osteoporosis.

ES 2 322 455 T3

Cavallini G. *et al.*, B.J.U. INTERNATIONAL, BLACKWELL SCIENCE, OXFORD, RU, Vol. 89, no. 9, Junio 2002 (2002-06), páginas 895-900 y Biagiotti O. *et al.*, en BJU INTERNATIONAL, BLACKWELL SCIENCE, OXFORD, RU, Vol. 88, no. 1, Julio 2001 (2001-07), páginas 83-67 divultan el uso de propionil L-carnitina (Cavallini) y acetil L-carnitina (Biagiotti) para el tratamiento de la enfermedad de La Peyronie.

5

Ninguno de los documentos mencionados anteriormente divulga o sugiere la combinación de acetil L-carnitina y propionil L-carnitina para el tratamiento de las enfermedades reivindicadas.

En el campo médico hay una necesidad intensamente percibida para nuevos agentes terapéuticos útiles para la 10 prevención y/o tratamiento de trastornos de la andropausia producida por el envejecimiento y por castración química o quirúrgica, que no presente los inconvenientes asociados con los fármacos anteriormente mencionados que se sabe son útiles en este campo.

Se ha encontrado ahora que la combinación de propionil L-carnitina y acetil L-carnitina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables demuestran poseer un efecto curativo sorprendente sobre los trastornos producidos por la 15 andropausia.

La combinación según la invención no presenta los efectos secundarios de los andrógenos descritos anteriormente y también se puede usar en el grupo de pacientes que no pueden ser tratados con los andrógenos mencionados 20 anteriormente.

Un objeto de la presente invención es por lo tanto el uso de propionil L-carnitina en combinación con acetil L-carnitina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de síntomas de la andropausia producidos por envejecimiento del hombre o por la castración química 25 o quirúrgica, caracterizada por los siguientes síntomas: libido o deseo sexual y función eréctil reducidas, también durante la noche, depresión del estado de ánimo y fatiga.

Como se ha mencionado anteriormente, la andropausia también se define como "disminución de andrógeno en el hombre que envejece" (ADAM) o "deficiencia parcial de andrógeno del hombre que envejece" (PADAM).

30

Lo que se quiere decir mediante una sal farmacéuticamente aceptable de propionil L-carnitina y acetil L-carnitina es cualquier sal de estos compuestos con un ácido que no da lugar a efectos tóxicos o secundarios no deseados.

35

Tales ácidos son bien conocidos para los farmacólogos y expertos en la tecnología farmacéutica.

36

Ejemplos de tales sales, aunque no exclusivamente estas, son, por ejemplo, cloruro, bromuro, orotato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnesio, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, fumarato de magnesio, lactato, maleato y maleato ácido, mucato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato ácido, glucosa fosfato, tartrato, tartrato ácido, tartrato de magnesio, 2-amino-etano sulfonato, 2-amino-etano sulfonato de magnesio, tartrato de colina y tricloroacetato.

40

Propionil L-carnitina y acetil L-carnitina pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración oral o parenteral a sujetos humanos.

45

Propionil L-carnitina y acetil L-carnitina se pueden formular juntas, como una mezcla, o se pueden formular de forma separada (paquetes separados), usando métodos conocidos. Se pueden administrar propionil L-carnitina y acetil L-carnitina a un individuo tanto cuando están contenidas en una mezcla como cuando están empaquetadas por separado.

50

Basado en varios factores, tal como la concentración de los principios activos o el estado del paciente, la combinación según la invención se puede comercializar como un suplemento alimenticio natural, suplemento nutricional, o producto terapéutico a la venta con o sin una receta obligatoria.

55

La preparación de la combinación según la presente invención, cuando está en forma farmacéutica, contiene de 4,0 a 0,5 g de sal interna de propionil L-carnitina, y de 0,50 g a 4,0 g de sal interna de acetil L-carnitina, o una cantidad equimolar de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

60

La preparación preferida de la combinación, en forma farmacológica contiene 2 g de sal interna de propionil L-carnitina, y 2 g de sal interna de acetil L-carnitina, o una cantidad equimolar de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

65

Se ha encontrado, sin embargo, que, aunque la dosis diaria de los principios activos mencionados anteriormente a ser administrada dependa de la edad, peso y estado del paciente, usando experiencia profesional, en general es aconsejable administrar, en una dosis única o en múltiples, desde aproximadamente 0,5 a 4,0 g/día de propionil L-carnitina, y desde 4,0 a 0,5 g/día de acetil L-carnitina, o una cantidad equimolar de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se pueden administrar dosis mayores gracias a la toxicidad extremadamente baja de dichos principios activos.

ES 2 322 455 T3

A continuación se describe aquí un ensayo clínico realizado para evaluar la actividad de la combinación según la asociación en el tratamiento de los síntomas del envejecimiento masculino.

Las determinaciones llevadas a cabo durante el ensayo clínico tuvieron como fin evaluar cualquier cambio patológico que afecta a la región cervico-uretral y la eficacia del compuesto según la invención comparado con el compuesto de referencia.

Los pacientes reclutados en el ensayo tenían que ajustarse a los siguientes criterios de inclusión/exclusión

10 Criterios de inclusión

Pacientes con edad por encima de 60 años con concentraciones en sangre de testosterona libre y total disminuidas (*The Aging Male, 4: 151-162, 2001*) y quejándose de síntomas que figuran en la definición de trabajo de andropausia propuesta por la Sociedad Internacional para el Estudio del Envejecimiento Masculino (I.S.S.A.M.) (*The Aging Male, 4: 151-162, 2001*): libido o deseo sexual y función eréctil reducidas, estado de ánimo deprimido, dificultad de concentrarse, irritabilidad y fatiga.

Criterios de exclusión

20 Obstrucción o inflamación de las vías urinarias inferiores; volumen de la próstata > 20 cm³ en ultrasonografía suprapública; concentración aumentada de antígeno específico de próstata (PSA); sospecha aumentada respecto a la consistencia de la próstata en exploración rectal (*Am. J. Med., 110: 563-571, 2001*); grandes fumadores y bebedores; infarto de miocardio reciente (< 6 meses); diabetes; hipertensión u otras enfermedades cardiovasculares no tratadas; cáncer activo; uso de fármacos psicotrópicos o terapia anticancerosa; cirugía mayor reciente (< 6 meses); prolactinemia aumentada.

En total, se incluyeron 57 pacientes, 12 de cuales fracasaron en completar el ensayo.

30 Los resultados obtenidos, descritos aquí más adelante, se refieren a 45 pacientes con una edad media de 66 años (intervalo: 60-74).

35 Los pacientes se dividieron al azar en 3 grupos de 15 cada uno. A los pacientes en el primer grupo se les administró undecanoato de testosterona (Andriol^R-Organon) 40 x 2 mg/día, mientras que aquellos en el segundo grupo recibieron propionil L-carnitina 1+1 g/día asociado con acetil L-carnitina 1+1 g/día, y aquellos en el tercer grupo vitamina C (Redoxon^R-Roche) 500 mg/día como placebo.

Los compuestos mencionados anteriormente se presentaron a los pacientes en envases anónimos y se administraron durante 6 meses.

40 Recogida de datos

Se realizaron toma de historial médico y examen médico para todos los pacientes. También se recogieron los siguientes datos antes del inicio del tratamiento, después de tres meses y al final del periodo de tratamiento (6 meses):

45 1. Antígeno específico de próstata (PSA) total en sangre (ng/ml) medido con la prueba automática y anticuerpos monoclonales [Rigatti P., Scattoni V., *PSA: Antigene prostatico specifico. Edizioni Medico Scientifiche (EDIMES) Pavía, 1997*].

50 2. Volumen de la próstata (cm³) medido mediante ultrasonografía suprapública y calculado por medio de la regla de los tres diámetros [Rigatti P., Scattoni V., *PSA: Antigene prostatico specifico. Edizioni Medico Scientifiche (EDIMES) Pavía, 1997*].

55 3. Volumen sistólico máximo (PVS) (cm/seg), velocidad telediastólica (EDV) (cm/seg), e Índice de Resistencia (IR) (%) de las arterias del pene (cavernosa y dorsal derecha e izquierda) medidas por medio de ultrasonografía Doppler de color basal y dinámica del pene. Se calculó IR como sigue: (PSV-EDV/EDV) x100 (*Urology, 1997: 49: 822-830*).

60 4. Duración de las erecciones completas (en minutos) en el curso de un periodo de registro de tres noches realizado con Rigiscan. Lo que se quiere decir mediante erecciones completas es un aumento en rigidez mayor del 70% por encima de la línea basal y un aumento en diámetro > 2 cm en la cabeza y > 3 cm en la base (*Eardly I, Sethia K, Erectile Dysfunction Current Management and Treatment. The Mosby Company, Londres 1998*).

65 5. Testosterona libre y total en sangre, niveles de LH y prolactina (*The Aging Male, 4: 151-162, 2001*).

6. La función sexual se comprobó por medio de entrevistas semiestructuradas y administración del Índice International de Función Eréctil (IIEF-15) (*Urology, 1997: 49: 822-830*). Se calculó una puntuación para cada paciente.

ES 2 322 455 T3

7. La depresión se cuantificó por medio del cuestionario de Escala de Depresión de Hamilton (DMS III) (*Cancer*, 94: 2481-2489, 2002). Se calculó una puntuación para cada paciente.

8. La sensación subjetiva de fatiga se calculó usando la escala de fatiga (*Lison L.: Statistica applicata alla biologia sperimentale*. Milán: Casa Editrice Ambrosiana, 1972). Se calculó una puntuación para cada paciente.

9. Efectos secundarios.

10 Las concentraciones en sangre se PSA, testosterona libre y total, prolactina, LH, volumen de la próstata, PSV, EDV, IR, duración de la erección completa, las puntuaciones de las escalas de IIEF-15, DMS III, y fatiga se compararon entre y dentro de los grupos por medio de un análisis factorial de varianza 3x3 para bloques al azar (1 paciente = 1 bloque). La comparación de los valores medios se hizo sobre los datos sin elaborar con la exclusión de IR que usó datos sometidos a transformación angular ($\sin^{-1} \sqrt{P/100}$) para las comparaciones. Los efectos secundarios se
15 compararon usando la prueba de ji-cuadrado (*Lison L.: Statistica applicata alla biologia sperimentale*. Milán: Casa Editrice Ambrosiana, 1972). Los resultados obtenidos se dan en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

20 La tabla 1 muestra los niveles medios de PSA en los tres grupos de pacientes antes, durante y después de la terapia con la combinación según la invención, con el compuesto de referencia (testosterona) y con un placebo.

25 Los resultados obtenidos, presentados en la tabla 1, muestran que el tratamiento con los compuestos ensayados no indujo cambios significativos

TABLA 1

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	PSA ng/ml
40	Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia	2,02 ± 0,74
		Durante la terapia (3 meses)	2,01 ± 0,79
		Tras la terapia (6 meses)	2,02 ± 0,85
45	Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L- carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia	2,36 ± 0,87
		Durante la terapia (3 meses)	2,21 ± 0,654
		Tras la terapia (6 meses)	2,33 ± 0,77
55	Placebo	Antes de la terapia	1,80 ± 0,77
		Durante la terapia (3 meses)	1,75 ± 0,75
		Tras la terapia (6 meses)	1,75 ± 0,75

60 Estos resultados indican que el tratamiento con testosterona, con la combinación según la invención y con placebo no aumentaron significativamente los niveles de PSA en sangre.

ES 2 322 455 T3

Ejemplo 2

La tabla 2 muestra los datos para los valores medios del volumen de la próstata antes, durante y después de la terapia con testosterona, con la combinación según la invención y con placebo.

5

TABLA 2

10 Volumen medio de la próstata (cm^3) medido mediante ultrasonografía suprapúbica y cálculo de los tres diámetros, antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40 x 2 mg/día), propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

15

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	Volumen de la próstata (cm^3)
20	Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia	15,3 ± 2,8
		Durante la terapia (3 meses)	15,5 ± 3,0
		Tras la terapia (6 meses)	15,5 ± 2,6
30	Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia	15,2 ± 2,7
		Durante la terapia (3 meses)	14,5 ± 2,6
		Tras la terapia (6 meses)	15,1 ± 3,1
35	Placebo	Antes de la terapia	15,6 ± 3,2
		Durante la terapia (3 meses)	15,5 ± 3,4
		Tras la terapia (6 meses)	15,6 ± 3,3

40 Los resultados presentados en la tabla 2 indican que el tratamiento con los compuestos ensayados no aumentó significativamente el volumen de la próstata.

45

50

55

60

65

ES 2 322 455 T3

Ejemplos 3 y 4

La tabla 3 presenta los datos para la velocidad sistólica máxima (PSV) de la arteria cavernosa derecha del pene antes, durante y después de la terapia con la combinación según la invención, con testosterona y con placebo.

5

TABLA 3

10 Velocidad sistólica máxima (PSV) (valor medio en cm/seg) de la arteria cavernosa derecha del pene medida mediante ultrasonografía Doppler de color dinámica, antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40 x 2 mg/día), propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

15

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	PSV de la arteria cavernosa derecha (cm/s)
20	Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia	33,2 ± 3,9
25		Durante la terapia (3 meses)	32,8 ± 4,2
		Tras la terapia (6 meses)	33,7 ± 3,7
30	Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia	33,9 ± 3,2
		Durante la terapia (3 meses)	33,9 ± 3,2
		Tras la terapia (6 meses)	33,9 ± 3,3
35	Placebo	Antes de la terapia	33,7 ± 4,3
40		Durante la terapia (3 meses)	33,9 ± 5,0
		Tras la terapia (6 meses)	33,8 ± 4,7

45 Los resultados presentados en la tabla 3 indican que el tratamiento con los compuestos ensayados no indujo cambios significativos.

Se produjeron resultados similares al medir la PSV de la arteria cavernosa izquierda; los resultados obtenidos presentados en la tabla 4, muestran, de hecho, que el tratamiento, no indujo ningún cambio significativo.

50

55

60

65

ES 2 322 455 T3

TABLA 4

Velocidad sistólica máxima (PSV) (valor medio en cm/seg) de la arteria cavernosa izquierda del pene medida mediante ultrasonografía Doppler de color dinámica, antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40 x 2 mg/día), propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	PSV de la arteria cavernosa izquierda (cm/s)
10			
15			
20	Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia Durante la terapia (3 meses) Tras la terapia (6 meses)	33,6 ± 3,7 32,6 ± 4,2 33,5 ± 3,5
25	Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia Durante la terapia (3 meses) Tras la terapia (6 meses)	34,1 ± 3,3 34,2 ± 3,3 34,1 ± 3,5
30	Placebo	Antes de la terapia Durante la terapia (3 meses) Tras la terapia (6 meses)	33,4 ± 4,0 32,5 ± 4,8 32,7 ± 4,9
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			

ES 2 322 455 T3

Ejemplos 5, 6, 7 y 8

Los resultados presentados en las tablas 5, 6, 7 y 8 aquí a continuación muestran que los tratamientos administrados tampoco indujeron diferencias significativas en el caso de otros parámetros vasculares (EDV e IR) o que afectan a las arterias cavernosas derecha o izquierda.

TABLA 5

Velocidad telediastólica (EDV) (valor medio en cm/seg) de la arteria cavernosa derecha del pene medida mediante ultrasonografía Doppler de color dinámica, antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40×2 mg/día), propionil L-carnitina 1×2 g/día + acetil L-carnitina 1×2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

15

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	EDV de la arteria cavernosa derecha (cm/s)
25	Undecanoato de testosterona 40×2 mg/día	Antes de la terapia	$7,8 \pm 3,6$
		Durante la terapia (3 meses)	$7,9 \pm 3,6$
		Tras la terapia (6 meses)	$7,9 \pm 3,6$
30	Propionil L-carnitina 1×2 g/día + acetil L-carnitina 1×2 g/día	Antes de la terapia	$6,8 \pm 3,6$
		Durante la terapia (3 meses)	$7,1 \pm 3,8$
35		Tras la terapia (6 meses)	$6,9 \pm 3,6$
	Placebo	Antes de la terapia	$6,5 \pm 3,8$
40		Durante la terapia (3 meses)	$6,7 \pm 4,0$
		Tras la terapia (6 meses)	$6,7 \pm 4,3$

45

50

55

60

65

ES 2 322 455 T3

TABLA 6

Velocidad telediastólica (EDV) (valor medio en cm/seg) de la arteria cavernosa izquierda del pene medida mediante ultrasonografía Doppler de color dinámica, antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40 x 2 mg/día), propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	EDV de la arteria cavernosa izquierda (cm/s)
10			
15	Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia	7,7 ± 3,5
		Durante la terapia (3 meses)	7,5 ± 3,3
20		Tras la terapia (6 meses)	7,4 ± 3,3
25	Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia	6,4 ± 3,6
		Durante la terapia (3 meses)	6,4 ± 3,3
		Tras la terapia (6 meses)	6,5 ± 3,2
30	Placebo	Antes de la terapia	6,9 ± 3,8
		Durante la terapia (3 meses)	6,3 ± 3,8
		Tras la terapia (6 meses)	6,2 ± 3,8

TABLA 7

Índice de resistencia (IR) (%) de la arteria cavernosa derecha antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40 x 2 mg/día), propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos usados fueron valores sometidos a transformación angular ($\sin^{-1} v P/100$) y presentados como media ± desviación estándar.

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	IR de la arteria cavernosa derecha (%)
45			
50	Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia	64,6 ± 8,4
		Durante la terapia (3 meses)	60,9 ± 8,4
		Tras la terapia (6 meses)	61,1 ± 7,9
55	Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia	64,2 ± 7,4
		Durante la terapia (3 meses)	63,7 ± 7,4
60		Tras la terapia (6 meses)	64,1 ± 7,3
65	Placebo	Antes de la terapia	64,5 ± 8,8
		Durante la terapia (3 meses)	64,4 ± 9,2
		Tras la terapia (6 meses)	64,7 ± 9,9

ES 2 322 455 T3

TABLA 8

Índice de resistencia (IR) (%) de la arteria cavernosa izquierda antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40 x 2 mg/día), propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos usados fueron valores sometidos a transformación angular ($\sin^{-1} \nu P/100$) y presentados como media ± desviación estándar.

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	IR de la arteria cavernosa izquierda (%)
10			
15	Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia Durante la terapia (3 meses) Tras la terapia (6 meses)	61,5 ± 8,3 61,5 ± 7,8 62,1 ± 7,0
20	Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia Durante la terapia (3 meses) Tras la terapia (6 meses)	64,8 ± 6,8 64,9 ± 7,0 64,7 ± 7,0
25	Placebo	Antes de la terapia Durante la terapia (3 meses) Tras la terapia (6 meses)	63,3 ± 8,7 64,6 ± 9,6 64,7 ± 8,7
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			

ES 2 322 455 T3

Ejemplo 9

La tabla 9 presenta los datos para la duración de erecciones nocturnas completas en minutos registradas mediante Rigiscan durante un periodo de 3 noches antes, durante y después de la terapia con la combinación según la invención, 5 con testosterona y con placebo. La combinación según la invención indujo un aumento significativo en la duración de las erecciones nocturnas completas tanto a 3 ($F = 11,6$; $P < 0,01$) como a 6 meses ($F = 19,1$; $P < 0,01$), mientras que la administración de testosterona indujo un aumento significativo en la duración de las erecciones nocturnas completas a 6 meses ($F = 12,4$; $P < 0,01$), pero no a 3 meses ($F = 1,01$; $P = \text{n.s.}$).

10 Además, la duración de las erecciones nocturnas fue mayor tras 6 meses en el grupo tratado con la combinación según la invención ($F = 4,2$; $P < 0,05$) que la de aquellas observadas tras 6 meses en el grupo tratado con testosterona. La administración de placebo no tuvo efecto en la duración de erecciones nocturnas completas ($F = 2,4$; $P = \text{n.s.}$).

15

TABLA 9

Duración de las erecciones completas (en minutos) en el curso de un periodo de registro de tres noches mediante Rigiscan antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40 x 2 mg/día), propionil L- 20 carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	Duración de las erecciones completas (en minutos)
30	Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia	108,3 ± 18,7
		Durante la terapia (3 meses)	112,7 ± 21,1
		Tras la terapia (6 meses)	119,6 ± 26,0
40	Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia	98,9 ± 18,5
		Durante la terapia (3 meses)	112,8 ± 16,1
		Tras la terapia (6 meses)	136,9 ± 28,1
45	Placebo	Antes de la terapia	105,3 ± 21,2
		Durante la terapia (3 meses)	107,7 ± 21,2
		Tras la terapia (6 meses)	102,6 ± 22,9

50

Estos resultados indican que la combinación según la invención es significativamente más activa que la testosterona en aumentar las erecciones nocturnas (por medio de un mecanismo orgánico no fisiológico y no macrovascular).

55

60

65

ES 2 322 455 T3

Ejemplos 10 y 11

La tabla 10 presenta los datos para los niveles de testosterona total en sangre antes, durante y después de la terapia con la combinación según la invención, con testosterona y con placebo. El tratamiento con los compuestos ensayados no indujo cambios significativos.

En particular, la administración de la combinación según la invención, de testosterona y de placebo no indujo aumentos significativos en la testosterona total en suero a 3 ó 6 meses.

10

TABLA 10

Niveles de testosterona total en sangre, antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40 x 2 mg/día), propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

20	Tipo de terapia	Tiempo de observación	Testosterona total nmol/ml
25	Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia	14,5 ± 2,1
		Durante la terapia (3 meses)	15,5 ± 3,9
		Tras la terapia (6 meses)	15,8 ± 2,6
30	Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L- carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia	15,9 ± 2,8
		Durante la terapia (3 meses)	15,2 ± 3,0
		Tras la terapia (6 meses)	15,8 ± 4,4
35	Placebo	Antes de la terapia	14,9 ± 2,0
		Durante la terapia (3 meses)	14,8 ± 2,3
40		Tras la terapia (6 meses)	14,9 ± 1,9

45 Estos resultados indican que la actividad de la testosterona oral se ejerce principalmente a través de un aumento en la testosterona libre y total en sangre, mientras que el compuesto según la invención actúa de una manera diferente, probablemente mediante la restauración de la concentración fisiológica de ROS.

50 Se obtuvieron resultados muy similares al analizar la testosterona libre en sangre durante el tratamiento con los compuestos ensayados. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 11.

55

60

65

ES 2 322 455 T3

TABLA 11

Niveles de testosterona libre en sangre, antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40 x 2 mg/día), propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	Testosterona libre en sangre nmol/ml
10	Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia	4,4 ± 0,8
15		Durante la terapia (3 meses)	19,5 ± 4,2
20		Tras la terapia (6 meses)	19,7 ± 4,0
25	Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia	4,6 ± 1,0
30		Durante la terapia (3 meses)	4,5 ± 1,1
		Tras la terapia (6 meses)	4,5 ± 0,8
35	Placebo	Antes de la terapia	4,2 ± 0,6
		Durante la terapia (3 meses)	4,3 ± 0,8
		Tras la terapia (6 meses)	4,1 ± 0,7

30 Ejemplo 12

La tabla 12 presenta los datos para los niveles de LH en sangre antes, durante y después del tratamiento con la combinación según la invención, con testosterona y con placebo.

35 En particular, el tratamiento con la combinación según la invención y con placebo no indujo cambios significativos en LH a 3 ó a 6 meses ($F < 1$, $P = \text{n.s.}$). Por el contrario, la administración de testosterona produjo una reducción estadísticamente significativa en los niveles de LH en sangre a 3 meses ($F = 229 P < 0,01$), y una reducción significativa a 6 meses.

TABLA 12

Niveles de LH en sangre, antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40 x 2 mg/día), propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	LH UI/l
50	Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia	8,9 ± 0,6
55		Durante la terapia (3 meses)	4,3 ± 0,6
		Tras la terapia (6 meses)	4,2 ± 1,2
60	Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia	8,4 ± 0,9
		Durante la terapia (3 meses)	8,5 ± 0,7
		Tras la terapia (6 meses)	8,5 ± 0,8
65	Placebo	Antes de la terapia	8,7 ± 0,6
		Durante la terapia (3 meses)	8,6 ± 0,6
		Tras la terapia (6 meses)	8,7 ± 0,5

Estos resultados confirman que es el aumento en la testosterona libre en sangre lo que produce la actividad de la testosterona en la resolución de los síntomas asociados con el envejecimiento.

ES 2 322 455 T3

Ejemplo 13

La tabla 13 presenta los datos para los niveles de prolactina en sangre antes, durante y después del tratamiento con la combinación según la invención, con testosterona y con placebo. Los resultados obtenidos muestran que el tratamiento no indujo cambios significativos.

TABLA 13

Niveles de prolactina en sangre, antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40 x 2 mg/día), propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	Prolactina µg/ml
20	Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia	7,7 ± 1,6
		Durante la terapia (3 meses)	7,4 ± 1,7
		Tras la terapia (6 meses)	7,3 ± 1,8
25	Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L- carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia	7,6 ± 1,9
30		Durante la terapia (3 meses)	7,4 ± 1,9
		Tras la terapia (6 meses)	7,5 ± 2,2
35	Placebo	Antes de la terapia	7,4 ± 1,7
		Durante la terapia (3 meses)	7,7 ± 1,7
		Tras la terapia (6 meses)	7,3 ± 1,8

40 Estos resultados indican que la testosterona oral y la combinación según la invención son capaces de aumentar la libido independientemente de la prolactina (una hormona cuyo aumento da lugar a una reducción de la libido y viceversa).

45

50

55

60

65

ES 2 322 455 T3

Ejemplo 14

La tabla 14 presenta las puntuaciones sobre el cuestionario del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-15)- sección “Función Eréctil”, antes, durante y después de la terapia con la combinación según la invención, con 5 testosterona y con placebo. La combinación según la invención y la testosterona indujeron un aumento significativo en las puntuaciones tanto a 3 meses ($F = 31,5$, $P < 0,01$ y $F = 6,3$, $P < 0,05$, respectivamente) como a 6 meses ($F = 18,9$, $P < 0,01$ y $F = 29,2$, $P < 0,01$, respectivamente). La administración del placebo no indujo cambios significativos en las puntuaciones.

10

TABLA 14

15 Puntuaciones sobre el cuestionario del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-15)- sección ‘Función Eréctil’, antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40×2 mg/día), propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

20	Tipo de terapia	Tiempo de observación	Puntuación
25	Undecanoato de testosterona 40×2 mg/día	Antes de la terapia	$13,8 \pm 2,7$
		Durante la terapia (3 meses)	$16,7 \pm 3,7$
		Tras la terapia (6 meses)	$20,2 \pm 5,3$
30	Propionil L-carnitina 1 $\times 2$ g/día + acetil L- carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia	$11,4 \pm 5,4$
		Durante la terapia (3 meses)	$16,7 \pm 5,4$
		Tras la terapia (6 meses)	$21,9 \pm 7,3$
35	Placebo	Antes de la terapia	$13,8 \pm 1,1$
		Durante la terapia (3 meses)	$12,9 \pm 2,0$
		Tras la terapia (6 meses)	$14,2 \pm 2,9$

40 Estos resultados indican que la combinación según la invención y la testosterona oral aumentan significativamente la actividad eréctil, mientras que se demuestra que el placebo es inactivo.

45

50

55

60

65

ES 2 322 455 T3

Ejemplos 15 y 16

Se obtuvieron resultados muy similares en la secciones de “Satisfacción en el coito” (Tabla 15) y “Deseo sexual” (Tabla 16).

5

Estos resultados, también, indican que la combinación según la invención y la testosterona oral aumentan significativamente la satisfacción en el coito y el deseo sexual.

10

TABLA 15

Puntuaciones sobre el cuestionario del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-15)- sección “Satisfacción en el Coito”, antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40×2 mg/día), propionil L-carnitina 1×2 g/día + acetil L-carnitina 1×2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	Puntuación
20	Undecanoato de testosterona 40×2 mg/día	Antes de la terapia	$4,1 \pm 0,8$
		Durante la terapia (3 meses)	$4,8 \pm 0,8$
		Tras la terapia (6 meses)	$5,8 \pm 1,9$
25	Propionil L-carnitina 1×2 g/día + acetil L-carnitina 1×2 g/día	Antes de la terapia	$4,6 \pm 1,0$
		Durante la terapia (3 meses)	$5,3 \pm 1,2$
		Tras la terapia (6 meses)	$6,9 \pm 2,5$
30	Placebo	Antes de la terapia	$3,9 \pm 0,8$
		Durante la terapia (3 meses)	$4,3 \pm 0,8$
		Tras la terapia (6 meses)	$4,1 \pm 0,7$

40

TABLA 16

Puntuaciones sobre el cuestionario del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-15)- sección “Deseo Sexual”, antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40×2 mg/día), propionil L-carnitina 1×2 g/día + acetil L-carnitina 1×2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	Puntuación
50	Undecanoato de testosterona 40×2 mg/día	Antes de la terapia	$4,3 \pm 1,0$
		Durante la terapia (3 meses)	$5,7 \pm 0,8$
		Tras la terapia (6 meses)	$7,1 \pm 0,9$
55	Propionil L-carnitina 1×2 g/día + acetil L-carnitina 1×2 g/día	Antes de la terapia	$3,9 \pm 0,8$
		Durante la terapia (3 meses)	$6,6 \pm 1,3$
		Tras la terapia (6 meses)	$7,3 \pm 1,9$
60	Placebo	Antes de la terapia	$3,3 \pm 0,9$
		Durante la terapia (3 meses)	$3,3 \pm 0,9$
		Tras la terapia (6 meses)	$3,5 \pm 0,5$

ES 2 322 455 T3

Ejemplo 17

La tabla 17 presenta las puntuaciones sobre el cuestionario del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-15)- sección “Satisfacción General”, antes, durante y después de la terapia con la combinación según la invención, 5 con testosterona y con placebo. El tratamiento indujo cambios significativos; en particular, la combinación según la invención aumentó significativamente las puntuaciones a 3 meses ($F = 33,3 P < 0,01$) y a 6 meses ($F = 33,6, P < 0,01$). La administración de testosterona y placebo fracasaron para inducir cualquier cambio significativo en las puntuaciones.

10

TABLA 17

Puntuaciones sobre el cuestionario del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-15)- sección “Función Or- 15 gásica”, antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40 x 2 mg/día), propionil L- carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	Puntuación
20 25	Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia	3,2 ± 1,2
		Durante la terapia (3 meses)	3,9 ± 0,9
		Tras la terapia (6 meses)	4,7 ± 1,8
30	Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia	3,7 ± 1,1
		Durante la terapia (3 meses)	5,4 ± 1,3
		Tras la terapia (6 meses)	7,2 ± 1,1
35 40	Placebo	Antes de la terapia	2,9 ± 0,7
		Durante la terapia (3 meses)	3,4 ± 1,6
		Tras la terapia (6 meses)	3,0 ± 0,6

Estos resultados indican que la combinación según la invención es significativamente más activa que la testosterona y el placebo en aumentar el bienestar general (cenestesia) de los pacientes que reciben la terapia.

45

50

55

60

65

ES 2 322 455 T3

Ejemplo 18

La tabla 18 presenta las puntuaciones sobre el cuestionario del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-15)- sección “Función Orgásmica”, antes, durante y después de la terapia con la combinación según la invención, con 5 testosterona y con placebo. La combinación según la invención aumentó significativamente las puntuaciones a 3 meses ($F = 33,6 P < 0,01$) y a 6 meses ($F = 21, P < 0,01$). La administración de testosterona aumentó significativamente las puntuaciones a 3 meses ($F = 12,6 P < 0,01$) pero no a 6 meses ($F = 2,3, P = n.s.$). El placebo no indujo cambios significativos en la puntuación.

10

TABLA 18

15 Puntuaciones sobre el cuestionario del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-15)- sección “Satisfacción General”, antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40 x 2 mg/día), propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.

20

Tipo de terapia	Tiempo de observación	Puntuación
Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia	3,2 ± 0,6
	Durante la terapia (3 meses)	3,7 ± 1,1
	Tras la terapia (6 meses)	4,4 ± 2,2
Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia	3,1 ± 0,6
	Durante la terapia (3 meses)	5,2 ± 1,5
	Tras la terapia (6 meses)	7,1 ± 1,8
Placebo	Antes de la terapia	2,8 ± 0,7
	Durante la terapia (3 meses)	2,9 ± 0,5
	Tras la terapia (6 meses)	3,1 ± 0,8

25

30

35

40

50

55

60

65

45 Estos resultados indican que la testosterona y la combinación según la invención son significativamente más activas que el placebo en aumentar la satisfacción general de pacientes que reciben el tratamiento. En particular, la combinación según la invención demostró ser significativamente más activa que la testosterona.

ES 2 322 455 T3

Ejemplo 19

La tabla 19 presenta las puntuaciones sobre el cuestionario DMS III antes, durante y después de la terapia con la combinación según la invención, con testosterona y con placebo. La combinación según la invención indujo una disminución significativa en las puntuaciones de DMS III tanto a 3 meses ($F = 19,2$; $P < 0,01$) como a 6 meses ($F = 13,0$; $P < 0,01$). La administración de testosterona indujo una disminución significativa en las puntuaciones de DMS III a 3 meses ($F = 4,07$; $P < 0,05$), pero no a 6 meses ($F = 2,5$; $P = \text{n.s.}$). La administración de placebo indujo una disminución significativa en las puntuaciones de DMS III a 3 meses ($F = 7,75$; $P < 0,05$), pero no a 6 meses ($F = 1$; $P = \text{n.s.}$). No se detectaron diferencias significativas entre las puntuaciones obtenidas a 6 meses con placebo y con testosterona ($F < 1$, $P = \text{n.s.}$), mientras que la puntuación obtenida con la combinación según la invención era significativamente menor ($F = 17,4$; $P < 0,01$).

15

TABLA 19

Puntuaciones sobre el cuestionario de la Escala de Depresión de Hamilton (DMS III) antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40×2 mg/día), propionil L-carnitina 1×2 g/día + acetil L-carnitina 1×2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estandar.

	Tipo de terapia	Tiempo de observación	Puntuación
25	Undecanoato de testosterona 40×2 mg/día	Antes de la terapia	$6,6 \pm 1,0$
		Durante la terapia (3 meses)	$5,8 \pm 0,7$
		Tras la terapia (6 meses)	$5,1 \pm 1,3$
30	Propionil L-carnitina 1×2 g/día + acetil L- carnitina 1×2 g/día	Antes de la terapia	$6,3 \pm 1,1$
		Durante la terapia (3 meses)	$4,7 \pm 0,9$
		Tras la terapia (6 meses)	$3,2 \pm 1,1$
35	Placebo	Antes de la terapia	$6,8 \pm 0,8$
		Durante la terapia (3 meses)	$5,8 \pm 0,7$
		Tras la terapia (6 meses)	$5,5 \pm 1,1$

45

Estos resultados indican que la combinación según la invención es significativamente más activa que la testosterona y el placebo (que muestran actividad similar) en mejorar el estado de ánimo de sujetos que reciben el tratamiento.

50

55

60

65

ES 2 322 455 T3

Ejemplo 20

La tabla 20 presenta las puntuaciones sobre el cuestionario de la escala de fatiga antes, durante y después de la terapia con la combinación según la invención, con testosterona y con placebo. La combinación según la invención 5 indujo un aumento estadísticamente significativo en las puntuaciones a 3 meses ($F = 12,2$, $P < 0,01$) y a 6 meses ($F = 9,3$, $P < 0,01$).

La administración de testosterona indujo un aumento estadísticamente significativo en la puntuación a 3 meses (10 $F = 33,6$, $P < 0,01$) pero no un aumento significativo a 6 meses ($F = 5,9$, $P = \text{n.s.}$). El placebo no indujo cambios significativos en la puntuación.

TABLA 20

15	Puntuaciones sobre la escala de fatiga antes, durante y después de la administración de undecanoato de testosterona (40 x 2 mg/día), propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L-carnitina 1 x 2 g/día o placebo durante 6 meses a tres grupos de 15 pacientes cada uno. Los datos son media ± desviación estándar.		
20			
	Tipo de terapia	Tiempo de observación	Puntuación
25	Undecanoato de testosterona 40 x 2 mg/día	Antes de la terapia Durante la terapia (3 meses) Tras la terapia (6 meses)	2,8 ± 1,3 1,1 ± 1,0 0,6 ± 0,4
30	Propionil L-carnitina 1 x 2 g/día + acetil L- carnitina 1 x 2 g/día	Antes de la terapia Durante la terapia (3 meses) Tras la terapia (6 meses)	2,7 ± 1,3 1,3 ± 1,1 0,5 ± 0,4
35	Placebo	Antes de la terapia Durante la terapia (3 meses) Tras la terapia (6 meses)	2,9 ± 0,8 2,9 ± 0,8 3,0 ± 0,8
40			

45 Los resultados presentados en la tabla 20 indican que la testosterona y la combinación según la invención son significativamente más activas que el placebo en aumentar la sensación de bienestar general en los pacientes tratados. Los mejores resultados se alcanzaron con el compuesto según la invención.

50 De forma diferente al placebo, tanto la testosterona como la combinación según la invención demostraron ser capaces de atenuar los síntomas de la andropausia.

55 Ninguno de los compuestos ensayados indujo cambios patológicos que afectaran a la región cervico-uretral. En cualquier caso, para testosterona, como se ha mencionado anteriormente, su uso está todavía contraindicado en el caso de enfermedad en la región de la próstata así como para el inicio de efectos secundarios molestos en el hígado, sobre el estado lipídico, sobre enfermedades cardiovasculares y de la próstata y sobre trastornos del sueño y de comportamiento.

60 Se debe recalcar que una proporción importante de pacientes por encima de 50 años de edad padecen enfermedades de la región cervico-uretral, y por lo tanto no pueden ser tratados con testosterona (ver criterios de exclusión).

65 La combinación según la invención se puede considerar por lo tanto como el fármaco de elección en el tratamiento de pacientes con síntomas asociados con envejecimiento, puesto que, además de ser más activa que la testosterona, se puede usar en un mayor número de pacientes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de propionil L-carnitina en combinación con acetil L-carnitina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento, o de un suplemento nutricional, para la prevención y/o tratamiento de trastornos producidos por la andropausia estando seleccionados dichos trastornos del grupo que consiste en libido o deseo sexual reducido y calidad reducida de las erecciones, incluyendo erecciones nocturnas, depresión del estado de ánimo, fatiga.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, en el que la andropausia está producida por el envejecimiento.
- 15 3. Uso según la reivindicación 1, en el que la andropausia está producida por castración química o quirúrgica.
- 20 4. Uso según la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en: cloruro, bromuro, orotato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnesio, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, fumarato de magnesio, lactato, maleato y maleato ácido, mucato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato ácido, glucosa fosfato, tartrato, tartrato ácido, tartrato de magnesio, 2-aminoetano sulfonato, 2-aminoetano sulfonato de magnesio, tartrato de colina y tricloroacetato.
- 25 5. Uso según la reivindicación 1, en el que propionil L-carnitina en combinación con acetil L-carnitina están en una forma farmacéutica que contiene de 4,0 g a 0,50 g de sal interna de propionil L-carnitina, y de 0,50 g a 4,0 g de sal interna de acetil L-carnitina, o una cantidad equimolar de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 6. Uso según la reivindicación 5 ó 6, en el que propionil L-carnitina en combinación con acetil L-carnitina están formuladas juntas, como una mezcla, o están formuladas de forma separada.
- 35 7. Uso según la reivindicación 7, en el que propionil L-carnitina en combinación con acetil L-carnitina están en cualquier forma adecuada para la administración oral o parenteral.

35

40

45

50

55

60

65