



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 295 223**

(51) Int. Cl.:

C07C 229/22 (2006.01)

C07C 59/76 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01983788 .9**

(86) Fecha de presentación : **29.10.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1409449**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2004**

(54) Título: **Alfa-cetoglutaratos de principios activos y composiciones que los contienen.**

(30) Prioridad: **25.07.2001 IT RM01A0445**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

(73) Titular/es: **SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche
Riunite S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 Roma, IT**

(72) Inventor/es: **Pola, Pietro**

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

ES 2 295 223 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

Alfa-cetoglutaratos de principios activos y composiciones que los contienen.

5 La presente invención se refiere a sales novedosas, estables y farmacológicamente aceptables de L-carnitina y (alcanoil inferior)-L-carnitinas que se prestan favorablemente para la preparación de composiciones administrables por vía oral, vía parenteral o vía sublingual que pueden ser tanto sólidas como, gracias a la solubilidad en agua de las sales, líquidas también. Las composiciones son útiles en el campo de los complementos alimenticios y dietéticos, alimentos naturales y alimento medicinal además del estricto campo farmacéutico.

10 La invención también se refiere a las composiciones así obtenidas.

Se conoce desde hace mucho tiempo que la L-carnitina y las L-carnitinas inferiores se prestan para diversas utilidades terapéuticas.

15 Por ejemplo, la L-carnitina se usa en el campo cardiovascular como fármaco complementario para el tratamiento de isquemia miocárdica aguda y crónica, angina de pecho, insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas.

20 En el campo de la nefrología, la L-carnitina se administra a pacientes con insuficiencia renal crónica que se someten a un tratamiento hemodialítico regular para combatir la miastenia y la aparición de calambres musculares.

25 La acetil-L-carnitina se usa en el campo de la neurología para el tratamiento tanto de alteraciones del sistema nervioso central como neuropatías periféricas, particularmente neuropatía periférica diabética. La propionil-L-carnitina se usa para el tratamiento de obstrucción por arterioesclerosis crónica, particularmente en pacientes que muestran el síntoma de claudicación intermitente gravemente incapacitante.

A continuación en el presente documento, se hará referencia exclusivamente, por motivos de simplicidad, a la L-carnitina, entendiéndose, sin embargo, que todas las descripciones se aplican también a las (alcanoil inferior)-L-carnitinas.

30 Ha tenido lugar rápidamente una amplia promoción de la carnitina y derivados de la misma hacia utilidades distintas de las puramente terapéuticas, aunque relacionadas con ellas.

35 De hecho, se ha reconocido ampliamente que en los atletas profesionales así como en cualquier sujeto que practique deporte a nivel amateur, la L-carnitina suministra energía a la musculatura esquelética y aumenta la resistencia frente a un esfuerzo intenso, prolongado, potenciando la capacidad de rendimiento de tales individuos.

40 Además, la L(-)-carnitina o sus derivados de alcanoil inferior constituyen complementos nutricionales indispensables tanto para vegetarianos, cuya dieta tiene un bajo contenido en carnitina así como un bajo contenido en los dos aminoácidos, lisina y metionina (los precursores de la biosíntesis de L(-)-carnitina en los riñones y el hígado) y para aquellos sujetos que han de alimentarse de una dieta pobre en proteínas durante periodos de tiempo prolongados.

45 Por consiguiente, diversas composiciones que contienen L-carnitina sola o en combinación con otros principios activos (véase por ejemplo la composición de combinación de carnitina/coenzima Q₁₀) han llegado recientemente al mercado de los alimentos naturales, complementos alimenticios, alimentos energéticos y productos similares, es decir aquellas composiciones que vendidas como EFP no se dirigen a fines puramente terapéuticos, sino que tienen como objetivo el bienestar y producir una mejora general en la forma física y los rendimientos por parte del consumidor y que se han denominado recientemente "nutracéuticos".

50 Además es de creciente interés el uso de L(-)-carnitina en el campo de la veterinaria y como complementos de alimentación animal en la cría de animales valiosos tales como caballos de carreras y animales de raza.

55 En todas las aplicaciones tanto "éticas" como "no éticas" mencionadas anteriormente, la L-carnitina no se usa generalmente en la forma de su sal interna, debido a la extremadamente alta higroscopicidad de la misma.

De hecho, la higroscopicidad de la sal interna de L-carnitina provoca problemas complejos de procesamiento, estabilidad y almacenamiento tanto de los materiales de partida como de los productos acabados. Por ejemplo, los comprimidos de L(-)-carnitina han de envasarse en blísters para mantenerlos fuera del contacto con el aire, ya que, de lo contrario, incluso en presencia de condiciones de humedad normales, experimentarían alteraciones, hinchándose y convirtiéndose en pastosos y pegajosos. Además, debido a la estabilidad inadecuada, se liberan trazas de trimetilamina lo que confiere a los productos un olor a pescado desagradable.

65 El problema de la higroscopicidad de la sal interna de L-carnitina se ha solucionado sustancialmente convirtiéndola en sales de "ácidos farmacológicamente aceptables" asumiendo que estas sales conservan las mismas actividades terapéuticas/nutricionales que las de la sal interna y que no presentan efectos secundarios o tóxicos indeseados.

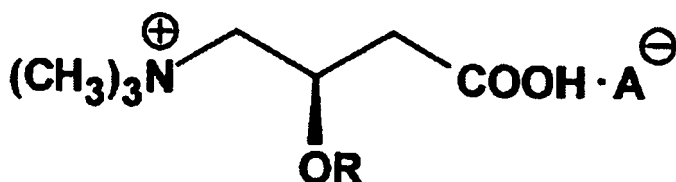
Existe ahora un conjunto extenso de bibliografía, particularmente patentes, que da a conocer la producción de sales no higroscópicas, estables de L(-)-carnitina.

Con referencia específica a las dos únicas sales que se han comercializado realmente hasta la fecha como complementos nutricionales, el documento US 4.602.039 (Sigma-Tau) da a conocer el fumarato ácido de L(-)-carnitina (1:1) como una sal de L(-)-carnitina no higroscópica, farmacológicamente aceptable. El documento EP 0 434 088 (Lonza) da a conocer el uso de tartrato de L(-)-carnitina (2:1), la preparación y la caracterización físico-química de lo que, por otro lado, ya se describió por D. Müller y E. Strack en Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 618-622, abril de 1972, para la preparación de formas sólidas adecuadas para la administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, polvos o productos granulados, ya que dichas sales pueden resistir una humedad relativa de aproximadamente el 60%.

La solución del problema puramente tecnológico de la higroscopicidad de la sal interna de L-carnitina se ha restringido hasta el momento a los antecedentes la consideración de aspectos farmacológicos más sustanciales, tales como el hallazgo de sales de L-carnitina, cuyo resto aniónico en sí mismo está dotado de características farmacológicas interesantes y, además, es apropiado para potenciar, si es posible de una manera sinérgica, las propiedades terapéuticas y/o nutricionales de la sal interna de L-carnitina.

El objeto de la presente invención es proporcionar tales sales novedosas, estables, farmacológicamente aceptables de L-carnitina y (alcanoil inferior)-L-carnitinas que no sólo tienen una eficacia terapéutica y/o nutricional potenciada con respecto a las sales internas correspondientes, sino que también, debido a su solubilidad en agua, pueden absorberse más fácilmente dando como resultado una concentración en sangre mayor de L-carnitina en tiempos más cortos con respecto a las que pueden conseguirse con la sal interna de L-carnitina o sus sales farmacológicamente aceptables conocidas hasta la fecha.

Según la invención, el objeto mencionado anteriormente se consigue por medio de alfa-cetoglutaratos de L-carnitina y (alcanoil inferior)-L-carnitinas que tienen la fórmula:



en la que:

- A⁻ es el anión alfa-cetoglutarato; y
- R es hidrógeno o un alcanoilo inferior de cadena lineal o ramificada que tiene 2-5 átomos de carbono.

Cuando R es alcanoilo, se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en acetilo, propionilo, valerilo e isovalerilo.

Los alfa-cetoglutaratos de la invención particularmente preferidos son los siguientes:

- alfa-cetoglutarato de L-carnitina;
- alfa-cetoglutarato de acetil-L-carnitina;
- alfa-cetoglutarato de propionil-L-carnitina;
- alfa-cetoglutarato de valeril-L-carnitina; y
- alfa-cetoglutarato de isovaleril-L-carnitina.

El alfa-cetoglutarato de la invención presenta las propiedades metabólicas favorables tanto de la L-carnitina o alcanoil-L-carnitina como del ácido alfa-cetoglutarico con un efecto sinérgico.

Tal como se conoce, el ácido alfa-cetoglutarico desempeña un papel metabólico importante, que está correlacionado con el desempeñado por la L-carnitina.

Por ejemplo, el documento DE 199 29 993 da a conocer una sal del ácido creatina-alfa-cetoglutarico para su uso, entre otros, en el aumento de la resistencia y la fuerza en atletas.

Por ejemplo, en la fenilcetonuria la síntesis de carnitina está impedida y la disminución correspondiente está correlacionada con la reducción de la concentración de ácido alfa-cetoglutarico, cuya presencia es crítica para restaurar los valores basales de carnitina en cuanto que actúa como coenzima de la butirobetaína hidroxilasa.

Se conoce además el papel de la glutamina en la conservación de la capacidad funcional muscular y que puede detectarse una disminución de la glutamina en varios estados patológicos o sobrecarga muscular. Puesto que el ácido alfa-cetoglutarico es un precursor de la glutamina, se demostró que su administración mejoraba una variedad de patologías musculares tales como las que se producen en lesiones musculares.

La administración de alfa-cetoglutarato también se ha adoptado satisfactoriamente en la cirugía cardiaca debido al importante papel desempeñado por el ácido alfa-cetoglutarico en el ciclo de Krebs y, por tanto, en el metabolismo miocárdico. Por consiguiente, se ha sugerido su uso como agente cardioprotector. Puesto que el ácido alfa-cetoglutarico puede actuar como portador mitocondrial, tal como la carnitina, y puede, por tanto, de manera similar a la carnitina, corregir algunas denominadas citopatías mitocondriales, sus efectos metabólicos favorables pueden explicarse no sólo a nivel cardiaco sino también a nivel de otros órganos tales como las vías urinarias.

Además, en los pacientes con insuficiencia renal que se someten a un tratamiento hemodialítico regular se demostró que el cetoglutarato de calcio era eficaz a la hora de prevenir la hiperfosfatemia.

Ejemplo de preparación de alfa-cetoglutarato de L-carnitina

Se disolvieron 0,1 moles de sal interna de L-carnitina (16,2 g) en agua destilada (200 ml). Se añadieron 0,1 moles de ácido alfa-cetoglutarico (16,6 g) con agitación a la disolución. La adición se llevó a cabo por porciones teniendo cuidado de que cuando la adición terminara la disolución permaneciera transparente.

Se evaporó el exceso de agua a presión reducida hasta que se obtuvo una masa pastosa de tipo miel espesa compuesta de la forma hidratada de alfa-cetoglutarato de L-carnitina. La sal, cuyo peso molecular es 389, era completamente soluble en agua a 25°C. Su espectro IR concordaba con la estructura salina del compuesto.

Preparación de composiciones sólidas

Ejemplo 1

Se disolvieron 15,2 g de sal interna de L-carnitina, 16,6 g de ácido alfa-cetoglutarico, 2 g de METHOCEL E50L y 70 g de glucosa en 300 ml de agua destilada.

Se filtró la disolución resultante, se llevó el filtrado hasta -40°C y se liofilizó.

Se obtuvieron 112 g de un polvo de color crema fluido que permaneció inalterado a lo largo del tiempo.

Ejemplo 2

Se repitieron los procedimientos del ejemplo 1, sustituyendo el manitol por glucosa.

Ejemplo 3

Se repitieron los procedimientos del ejemplo 1, sustituyendo la lactosa por glucosa.

Ejemplo 4

Se repitieron los procedimientos del ejemplo 1, sustituyendo la fructosa por glucosa.

El producto obtenido simplemente mediante la evaporación de agua puede fabricarse como cápsulas que se disuelven rápidamente cuando se colocan bajo la lengua en la cavidad oral.

Como ruta alternativa, el alfa-cetoglutarato de L-carnitina puede estabilizarse añadiéndole glucosa, fructosa, lactosa o manitol u otros azúcares, tal como se muestra en los ejemplos 1-4.

En este caso, el alfa-cetoglutarato de L-carnitina se extiende uniformemente, de hecho, en la base sólida que consiste en lactosa, fructosa, glucosa o manitol, dando como resultado un polvo bien conservable.

Tal como resulta evidente para cualquier experto en tecnología farmacéutica, el producto final puede complementarse con estabilizadores y conservantes usados actualmente en preparaciones farmacéuticas o complementos alimenticios/nutricionales, o con otros principios activos seleccionados de fármacos, nutrientes y agentes dietéticos tales como vitaminas, aminoácidos, sales minerales o productos de origen vegetal.

Otras sustancias adicionales comprenden aglutinantes, lubricantes, agentes de desmoldeo, agentes reguladores del flujo, agentes dispersantes, colorantes y agentes aromatizantes.

Pruebas de absorción en alfa-cetoglutarato de L-carnitina

Para estas pruebas se usó una serie de ratas Sprague Dawley macho con un peso corporal medio de 250 g. Tras un ayuno de 24 horas, se dividieron las ratas en tres grupos a los que se les administró por vía oral 1 g/kg de alfa-cetoglutarato de L-carnitina y dosis equimolares de L-carnitina y ácido alfa-cetoglutarico, respectivamente. El ensayo de L-carnitina se realizó en muestras de sangre tomadas de los animales 1, 2 y 4 horas tras la administración usando el método espectrofotométrico descrito por Schafer (Schafer Y., Reichmann E., Clin. Chim., Acta, 182, 87, 1989).

Los resultados de estas pruebas demuestran que el alfa-cetoglutarato de L-carnitina se absorbe bien y da concentraciones en sangre mayores en periodos de tiempo más cortos que las conseguidas tras la administración de dosis equivalentes de L-carnitina. Mientras que, de hecho, con el alfa-cetoglutarato de L-carnitina las concentraciones de L-carnitina alcanzaron su máximo tras tan sólo 1 hora ($166,5 \pm 20,1$ nmol/l), con la administración de dosis equimolares de L-carnitina, se obtuvo la concentración máxima sólo tras 2 horas ($128,8 \pm 18,8$ nmol/l) y era en cualquier caso menor que la que puede obtenerse con alfa-cetoglutarato de L-carnitina.

Pruebas metabólicas

Con el fin de demostrar la acción metabólica favorable del nuevo compuesto, se realizaron pruebas en músculo papilar de corazón de conejo sometido a hipoxia, evaluando la reducción de las reservas de energía de ATP tras el tratamiento con alfa-cetoglutarato de L-carnitina (1 g/kg por boca) o con dosis equimolares de L-carnitina o ácido alfa-cetoglutarico o combinación de éstos.

Tras tres días consecutivos de tratamiento, se aislaron secciones de músculo papilar de los corazones de conejo y se profundieron en un baño termostatzados con una disolución saturada de O₂ al 100%. Sustituyendo el O₂ en el baño por Na al 100%, se indujo un estado de hipoxia que provocó una reducción en las concentraciones de ATP en el músculo.

Las concentraciones de ATP se monitorizaron según el método descrito por Strehler (Strehler B. L., Methods in Enzymology 111, N. Y. Acad. Press. 879, 1957) en muestras de tejido mantenidas en el estado anóxico durante un periodo de 90 minutos.

Los resultados de estas pruebas muestran que la administración de alfa-cetoglutarato de L-carnitina puede proporcionar una protección mucho más notable que o bien L-carnitina o bien ácido alfa-cetoglutarico solos frente a la reducción de las concentraciones de ATP en el músculo papilar provocada por anoxia.

La protección proporcionada por el alfa-cetoglutarato de L-carnitina también demostró ser inesperadamente mayor que la suma de los efectos de la L-carnitina y el ácido alfa-cetoglutarico solos.

Mientras que, de hecho, en los controles sin tratar, la hipoxia redujo las concentraciones de ATP (mol/g de tejido) desde $1,70 \pm 0,68$ hasta $0,46 \pm 0,071$, en las ratas tratadas con alfa-cetoglutarato de L-carnitina las concentraciones de ATP se redujeron hasta sólo $1,48 \pm 0,72$. En las ratas tratadas con L-carnitina o con ácido alfa-cetoglutarico, las concentraciones de ATP eran de $0,59 \pm 0,31$ y $0,75 \pm 0,80$, respectivamente, mientras que con la combinación de los dos compuestos la concentración era de $0,91 \pm 0,64$.

Las formas de presentación de las composiciones de la presente invención incluyen comprimidos, comprimidos masticables, pastillas, trociscos, pastillas para chupar, cápsulas, polvos, productos granulados, viales, disoluciones, elixires o gotas.

En forma farmacéutica unitaria, las composiciones comprenden una cantidad de un cetoglutarato de L-carnitina o alcanoil-L-carnitina que corresponde a aproximadamente 50-1000 mg, preferiblemente de manera aproximada 100-500 mg, de L-carnitina o alcanoil-L-carnitina como sales internas.

A modo de ejemplo, una composición de este tipo comprende

Alfa-cetoglutarato de L-carnitina	500 mg
Cocarboxilasa	2 mg
Vitamina B ₆	5 mg
Vitamina E	5 mg
Vitamina PP	20 mg
Vitamina C	50 mg
Coenzima Q ₁₀	25 mg

ES 2 295 223 T3

Seleniometionina 50 μ g

Magnesio 25 mg

5 Calcio 25 mg

Zinc 3 mg

10 Una mezcla de alfa-cetoglutarato de L-carnitina con uno o más alfa-cetoglutaratos de alcanoil-L-carnitina puede sustituir de manera adecuada al alfa-cetoglutarato de L-carnitina solo; por ejemplo (con referencia a la composición previa):

Alfa-cetoglutarato de L-carnitina 200 mg

15 Alfa-cetoglutarato de acetil-L-carnitina 200 mg

Alfa-cetoglutarato de propionil-L-carnitina 200 mg

20 La presente invención también se refiere al uso del alfa-cetoglutarato mencionado anteriormente para preparar una composición administrable por vía oral, vía parenteral o vía sublingual para la prevención o el tratamiento de trastornos de órganos o tejidos provocados por anoxia o suministro de energía inadecuado o disfunciones metabólicas tales como las que se producen durante un ejercicio físico extenuante, en estados posinfarto, cardiopatías o neuropatías, en sujetos que padecen fenilcetonuria y en pacientes de uremia crónica que se someten a un tratamiento hemodialítico regular.

25

30

35

40

45

50

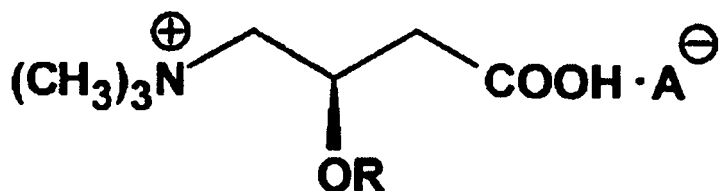
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Alfa-cetoglutarato de L-carnitina y de (alcanoil inferior)-L-carnitina de fórmula



en la que:

- A⁻ es el anión alfa-cetoglutarato; y
- R es hidrógeno o un alcanoilo inferior de cadena lineal o ramificada que tiene 2-5 átomos de carbono.

2. El alfa-cetoglutarato según la reivindicación 1, en el que R es un alcanoilo seleccionado del grupo que consiste en acetilo, propionilo, valerilo e isovalerilo.

3. Alfa-cetoglutarato de L-carnitina.

4. Alfa-cetoglutarato de acetil-L-carnitina.

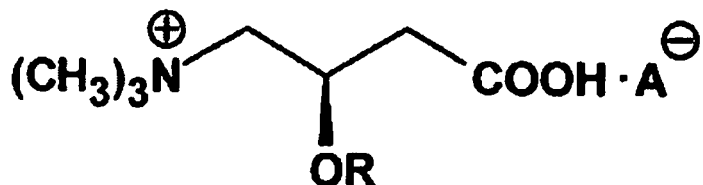
5. Alfa-cetoglutarato de propionil-L-carnitina.

6. Alfa-cetoglutarato de valeril-L-carnitina.

7. Alfa-cetoglutarato de isovaleril-L-carnitina.

8. Una composición administrable por vía oral, vía parenteral o vía sublingual que comprende:

- (a) un alfa-cetoglutarato de L-carnitina o de (alcanoil inferior)-L-carnitina de fórmula:



en la que:

- A⁻ es el anión alfa-cetoglutarato; y
- R es hidrógeno o un alcanoilo inferior de cadena lineal o ramificada que tiene 2-5 átomos de carbono; y

- (b) un excipiente farmacológicamente aceptable.

9. La composición según la reivindicación 8, en la que el alfa-cetoglutarato se selecciona del grupo que consiste en:

- alfa-cetoglutarato de L-carnitina;
- alfa-cetoglutarato de acetil-L-carnitina;
- alfa-cetoglutarato de propionil-L-carnitina;
- alfa-cetoglutarato de valeril-L-carnitina; y
- alfa-cetoglutarato de isovaleril-L-carnitina.

10. La composición según las reivindicaciones 8 ó 9, como una composición farmacéutica, composición para EFP, complemento nutricional, complemento alimenticio, alimento natural, nutracéutico, producto veterinario o pienso.

ES 2 295 223 T3

11. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, que comprende además principios activos nutricionales o farmacológicos, cargas, aglutinantes, lubricantes, agentes de desmoldeo, agentes reguladores del flujo, agentes dispersantes, colorantes y agentes aromatizantes.

12. La composición según la reivindicación 11, en la que los principios activos nutricionales o farmacológicos adicionales se seleccionan de vitaminas, aminoácidos, proteínas, sales minerales, antioxidantes y coenzimas.

13. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en forma de comprimidos, comprimidos masticables, pastillas, trociscos, pastillas para chupar, cápsulas, polvos, productos granulados, viales, disoluciones, elixires o gotas.

14. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 8-13, en forma farmacéutica unitaria, que comprende una cantidad de un cetoglutarato según las reivindicaciones 1-7 que corresponde a aproximadamente 50-1000 mg, preferiblemente de manera aproximada 100-500 mg, de L-carnitina o alcanoil-L-carnitina como sales internas.

15. La composición según la reivindicación 14, que comprende:

Alfa-cetoglutarato de L-carnitina	500 mg
Cocarboxilasa	2 mg
Vitamina B ₆	5 mg
Vitamina E	5 mg
Vitamina PP	20 mg
Vitamina C	50 mg
Coenzima Q ₁₀	25 mg
Seleniometionina	50 µg
Magnesio	25 mg
Calcio	25 mg
Zinc	3 mg.

16. La composición según la reivindicación 14, que comprende:

Alfa-cetoglutarato de L-carnitina	200 mg
Alfa-cetoglutarato de acetil-L-carnitina	200 mg
Alfa-cetoglutarato de propionil-L-carnitina	200 mg
Cocarboxilasa	2 mg
Vitamina B ₆	5 mg
Vitamina E	5 mg
Vitamina PP	20 mg
Vitamina C	50 mg
Coenzima Q ₁₀	25 mg
Seleniometionina	50 µg
Magnesio	25 mg
Calcio	25 mg
Zinc	3 mg.

ES 2 295 223 T3

17. Uso de un alfa-cetoglutarato según las reivindicaciones 1-7, para preparar una composición administrable por vía oral, vía parenteral o vía sublingual para la prevención o el tratamiento de trastornos de órganos o tejidos provocados por anoxia o suministro de energía inadecuado o disfunciones metabólicas tales como las que se producen durante un ejercicio físico extenuante, en estados posinfarto, cardiopatías o neuropatías, en sujetos que padecen fenilcetonuria y pacientes de uremia crónica que se someten a un tratamiento hemodialítico regular.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65