



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 320 788**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/205** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 21/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05807584 .7**

(96) Fecha de presentación : **10.11.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1824472**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **29.08.2007**

(54) Título: **Uso de L-acetilcarnitina para el tratamiento del síndrome fibromiálgico.**

(30) Prioridad: **13.12.2004 IT RM04A0606**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.05.2009**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.05.2009**

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

(72) Inventor/es: **Koverech, Aleardo**

(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 L-acetilcarnitina para el tratamiento del síndrome fibromiálgico.

5 La presente invención se refiere al uso de L-acetilcarnitina para la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome fibromiálgico.

10 El síndrome fibromiálgico o fibromialgia es un síndrome de dolor crónico caracterizado por artromialgias difusas acompañadas, hasta grados variables, de trastornos del sueño, cefalea por tensión muscular, síndrome del intestino irritable y astenia.

15 Los síntomas se presentan a veces aislados y a veces en asociación con otras enfermedades reumáticas o con enfermedades endocrinas y metabólicas, particularmente distiroidismo (Arthritis Rheum 1983; 26: 817-824; Seminar Arthritis Rheum 1981;11:151-71).

El estado es claramente más prevalente en sujetos de sexo femenino y es más frecuente en pacientes de desde 25 hasta 55 años de edad.

20 La causa de la fibromialgia es todavía desconocida y actualmente se postulan diversos mecanismos patógenos, tales como trastornos psíquicos, alteración de la actividad normal del sueño y del umbral de percepción del dolor, y trastornos funcionales que afectan al músculo esquelético con la presencia de alteraciones morfológicas de las células de las fibras musculares (Scand. J. Rheumatol. 1986; 15: 1-6) o diversas deficiencias metabólicas (Bull Rheum Dis 1978; 26: 928-931; J. Rheumatol 1992; 19:90-94).

25 El diagnóstico de la fibromialgia se obtiene en una base meramente clínica (historia clínica y examen físico) puesto que las pruebas de laboratorio (hematología y bioquímica) y las investigaciones instrumentales (radiología, electrofisiología) no proporcionaban ninguna indicación útil desde el punto de vista del diagnóstico en este cuadro clínico.

30 Por tanto, la historia clínica y el examen físico son decisivos para los fines de identificación de este síndrome. La ubicación del dolor, descrito como experimentado "por todo el cuerpo", la abundancia y profusión de los términos que el paciente usa para describirlo, la abundante serie de síntomas asociados, incluyendo cefalea, síndrome del intestino irritable y trastornos del sueño, y la historia de numerosos exámenes realizados por especialistas e investigaciones instrumentales pueden sugerir el diagnóstico de un cuadro clínico indicativo de una "situación fibrosítica". Generalmente, los síntomas se experimentan principalmente por la mañana, empeoran con el cansancio, la actividad física, el estrés y los cambios del tiempo, pero mejoran con masajes y periodos de descanso y esparcimiento. En el examen físico se observa una tensión muscular excesiva, incluso hasta el punto de que una contractura real afecta las regiones musculares típicas tales como los músculos esternocleidomastoideo, trapecio y paravertebral en los se necesita buscar los puntos sensibles (Br Med J 1994; 309: 696-9).

40 Para el diagnóstico de la fibromialgia es esencial la demostración de puntos sensibles profundos con zonas con una consistencia del tejido blando aumentada (Arthritis Rheum 1990; 33(2): 160-172). Los puntos sensibles difieren de los puntos desencadenantes en que no producen dolor irradiado ni referido, sino que demuestran sensibilidad solamente en el sitio estimulado. La técnica más simple para detectar puntos sensibles es la simple presión digital (aproximadamente de 4 kg con la yema de los dedos) o pellizcando la piel en los puntos correspondientes a articulaciones determinadas e inserciones de tendones. La presión sobre estos puntos va acompañada de una reacción exagerada de apartarse del examinador, además de saltar y fenómenos neurovegetativos tales como dermatografismo, horripilación y sudores fríos. El número de puntos sensibles más comúnmente usados para fines de diagnóstico es nueve (bilateralmente), y para mostrar como ejemplo el enfoque de diagnóstico y de clasificación se han definido criterios para ubicar y evaluar los puntos sensibles presentes en el paciente (Arthritis Rheum 1990; 33(2): 160-172).

Se conocen ya usos terapéuticos previos de L-acetilcarnitina.

55 El documento US 4.751.242 describe el uso de L-acetilcarnitina para el tratamiento de neuropatías periféricas.

El documento US 4.362,719 describe el uso de L-carnitina y L-acilcarnitinas para el tratamiento de diabetes mellitus de aparición en niños.

60 El documento US 5192805 se refiere al uso de L-acetilcarnitina en el tratamiento terapéutico del coma.

El documento US 6.037.3721128 se refiere al uso de L-acetilcarnitina, L-isovalerilcarnitina y L-propionilcarnitina para aumentar los niveles de IGF-1, para el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica, neuropatías de los nervios óptico y olfativo, neuralgia del nervio trigémino y otras patologías.

65 El documento US 6.037.372 se refiere al uso de una L-alcanoilcarnitina, incluyendo L-acetilcarnitina, para el tratamiento de patologías mediadas por glutamato tales como epilepsia, esquizofrenia, síndrome de fatiga crónica, esclerosis lateral amiotrófica y otras.

La L-acetilcarnitina, un producto comercialmente disponible, puede prepararse con el procedimiento descrito por R. Krimmberg y W. Wittandt, en *Biochem. Z.* 251, 229 (1932).

La fibromialgia, a pesar de ser un estado clínico con una evolución benigna, es difícil de tratar (*Rheum Dis Clin N Am* 1989; 15:61-71).

Los pacientes usan con frecuencia fármacos antiinflamatorios que, además de no tener ningún fundamento farmacológico en este estado, son ineficaces.

Se han usado también relajantes musculares y fármacos antidepresivos para el tratamiento de esta enfermedad, pero solamente mejoran la calidad del sueño (*Arthritis Rheum* 1986; 29: 1371-7; *Arthritis Rheum* 1994, 37: 3240).

También se han obtenido también buenos resultados, aunque de corta duración, por medio de infiltración local de los puntos sensibles con anestésicos.

Por tanto existe una fuerte necesidad de la disponibilidad de nuevos fármacos útiles para el tratamiento de la fibromialgia que sean más eficaces y no presenten los inconvenientes de los fármacos conocidos mencionados anteriormente.

Se ha encontrado ahora que la L-acetilcarnitina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es un compuesto útil para el tratamiento de la fibromialgia.

Lo que quiere decirse mediante sal farmacéuticamente aceptable de L-acetilcarnitina es cualquier sal preparada mediante la adición de un ácido a la sal interna de L-acetilcarnitina, y que no da lugar a efectos secundarios o tóxicos indeseados. La formación de sales mediante la adición de un ácido se conoce bien en la tecnología farmacéutica.

Ejemplos no limitativos de tales sales son cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato, citrato ácido, citrato de magnesio, fosfato, fosfato ácido, fumarato, fumarato ácido, fumarato de magnesio, glicerofosfato, lactato, maleato y maleato ácido, mucato, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, glucosa-fosfato, tartrato, tartrato ácido, tartrato de magnesio, 2-aminoetanosulfonato, 2-aminoetanosulfonato de magnesio, metanosulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato y trifluoroacetato.

Por tanto, el objeto de la presente invención es el uso de L-acetilcarnitina o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento y/o producto dietético para el tratamiento de la fibromialgia.

La L-acetilcarnitina puede estar en cualquier forma adecuada para la administración oral o parenteral. Puede administrarse en forma de una dosis unitaria o en dosis divididas, en cantidades que oscilan desde 40 mg hasta 4 g/día.

La dosis preferida según la presente invención es de 1,5 g al día, administrada al inicio del tratamiento y durante las primeras 2 semanas a la dosis de 500 mg por vía intramuscular (i.m.) y 500 mg (dos veces al día) por vía oral (v.o.), continuándose el tratamiento después con dosis orales de 500 mg tres veces al día.

La dosis diaria dependerá, según el juicio del médico de atención primaria, del peso del paciente, la edad y el estado. Pueden administrarse dosis mayores de L-acetilcarnitina gracias a la extremadamente baja toxicidad de dicho principio activo.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Se realizó un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, cuyo objetivo era evaluar la eficacia de la L-acetilcarnitina en pacientes con síndrome fibromiálgico.

Para la evaluación de la eficacia del compuesto según la presente invención se monitorizó el dolor provocado (tal como se mide con el algómetro "medidor del umbral de dolor a la presión") en las regiones osteoarticulares que el Colegio Americano de Reumatología ("The American College of Rheumatology") (ACR) indica que son "puntos sensibles" característicos del síndrome de fibromialgia. [WOLFE F, SMYTHE HA, YUNUS MB, *et al.* The American College of Rheumatology Criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee; *Arthritis Rheum* 1990; 33(2): 160-172].

También se monitorizaron parámetros secundarios adicionales que se tratarán más adelante.

La evaluación de la tolerabilidad del tratamiento se realizó por medio de pruebas hematológicas y bioquímicas rutinarias y registrando los acontecimientos adversos.

Los pacientes incluidos en el ensayo eran pacientes de cualquier sexo de desde 25 hasta 65 años de edad, que coincidían con los criterios de diagnóstico del Colegio Americano de Reumatología mencionados anteriormente para el síndrome de fibromialgia.

## ES 2 320 788 T3

Los criterios de diagnóstico para el síndrome fibromiálgico tenían que confirmarse por la presencia de todos los cuatro estados siguientes:

- dolor difuso bilateral en los huesos de la cabeza y el tronco;
- dolor difuso bilateral en las extremidades superiores;
- dolor difuso bilateral en las extremidades inferiores;
- dolor localizado en 11 o más de las 18 regiones anatómicas enumeradas en el mapa de puntos sensibles (puntos sensibles del ACR) provocado con una maniobra de presión normalizada. No se reclutaron para el ensayo pacientes con uno cualquiera los siguientes estados:
- presencia de infecciones o procesos inflamatorios que afectan al aparato osteoarticular o tegumentario;
- historia o presencia de enfermedad osteoarticular clínicamente importante que puede confundir la evaluación de los tratamientos en estudio (por ejemplo, historia de traumatismo);
- previa cirugía ortopédica, espondiloartrosis, conectivitis etc.;
- evidencias clínicas o de laboratorio de distiroidismo;
- presencia de enfermedades sistémicas (diabetes, enfermedad renal, cardiovascular y respiratoria, enfermedad psiquiátrica) o estados patológicos graves que pueden interferir en la evaluación de los tratamientos en estudio;
- uso continuo de esteroides antiinflamatorios durante los últimos 3 meses antes del ensayo;
- inicio reciente de tratamiento de sustitución hormonal de estrógenos-progesterona (< 1 año);
- tratamiento con fármacos antidepresivos durante los últimos 6 meses antes del ensayo;
- tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos durante los últimos 3 días antes del ensayo;
- tratamiento con fármacos analgésicos durante los últimos 7 días antes del ensayo;
- participación en un ensayo clínico durante los 6 meses previos;
- mujeres embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, o mujeres en edad de procrear que no adopten un método anticonceptivo adecuado.

Se administró L-acetilcarnitina durante un periodo de 10 semanas consecutivas a una dosis de 1.500 mg/día.

Durante las primeras dos semanas se administró a la dosis de 500 mg por vía intramuscular (i.m.) y 500 mg (dos veces al día) por vía oral (v.o.).

A lo largo de las ocho semanas siguientes se administró L-acetilcarnitina por vía oral a dosis de 500 mg tres veces al día.

Los resultados obtenidos se facilitan en la tabla 1 en el presente documento a continuación.

TABLA 1

Visita	Variación media en comparación con la referencia		P (Prueba t de Student)
	Placebo (N=47)	L- acetilcarnitina (N=42)	
2 semanas	0,16 (0,39)	0,24 (0,64)	-
6 semanas	0,45 (0,57)	0,55 (0,64)	-
10 semanas	0,34 (0,66)	0,71 (0,71)	<0,05

## ES 2 320 788 T3

Los resultados obtenidos, presentados en la tabla 1, muestran que, al final del tratamiento, los pacientes tratados con el compuesto según la presente invención tenían una mejora estadísticamente significativa en el dolor provocado en las regiones osteoarticulares (las regiones del ACR mencionadas anteriormente) indicadas como puntos sensibles caracterizados por el síndrome fibromiálgico en comparación con el grupo control.

5

Además, al final del periodo de tratamiento, los pacientes tratados con el compuesto según la invención presentaron mejoras estadísticamente significativas (evaluadas con escalas análogas visuales) en parámetros clínicos secundarios relacionados con el bienestar general, la salud mental y la salud física en general ( $P < 0,05$ ).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

5 1. Uso de L-acetilcarnitina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento y/o producto dietético para el tratamiento de la fibromialgia.

10 2. Uso según la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de L-acetilcarnitina se selecciona del grupo que consiste en cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato, citrato ácido, citrato de magnesio, fosfato, fosfato ácido, fumarato, fumarato ácido, fumarato de magnesio, glicerofosfato, lactato, maleato y maleato ácido, mucato, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, glucosa-fosfato, tartrato, tartrato ácido, tartrato de magnesio, 2-aminoetanosulfonato, 2-aminoetanosulfonato de magnesio, metanosulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato y trifluoroacetato.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65