

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	**102000900826414**
Data Deposito	**02/03/2000**
Data Pubblicazione	**02/09/2001**

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONE PER LA PREVENZIONE E/O IL TRATTAMENTO DEGLI EFFETTI CITOTOSSICI INDOTTI DALL'USO DI AGENTI IMMUNOSOPPRESSORI.

RM2000 A 000107

Descrizione dell'invenzione avente per titolo:

"Composizione per la prevenzione e/o il trattamento degli effetti citotossici indotti dall'uso di agenti immunosoppressori"

a nome: SIGMA-TAU HEALTHSCIENCE S.p.A.

di nazionalità: italiana

con sede in: Via Treviso 4, 00040 Pomezia RM

Inventore: Claudio CAVAZZA

---000---

La presente invenzione riguarda una composizione atta alla prevenzione e/o al trattamento delle alterazioni cellulari e tessutali di origine esogena, tossica o metabolica ed atta a ridurre gli effetti tossici della ciclosporina-A e di altri agenti immunosoppressori, che comprende come suoi ingredienti attivi, in associazione tra loro o confezionati separatamente, propionil L-carnitina o un suo sale farmacologicamente accettabile ed un amminoacido, scelto tra glicina, serina, alanina e arginina o loro miscele.

Corrispondentemente, la composizione può assumere la forma e svolgere l'attività di un integratore alimentare oppure di un vero e proprio medicamento, in funzione dell'azione di supporto o preventiva oppure propriamente terapeutica che si intende che la composizione esplichi a seconda dei particolari individui cui è destinata.

Il brevetto US 5.955.424 descrive l'uso della L-carnitina o di una alcanoil L-carnitina (acetil-, propionil-, butirril-, valeril- ed isovaleril-L-carnitina) e dei loro sali farmacologicamente accetta-

bili per produrre un medicamento atto ad inibire l'azione nefrotossica e vasculotossica della ciclosporina-A e di altri agenti immunosoppressori, quali il tacrolimus, la rapamicina e la deossispargualina. La composizione secondo la presente invenzione risulta ancora più efficace di quella descritta in tale brevetto, come verrà dettagliatamente descritto in seguito, a causa del potente ed inaspettato effetto sinergico esercitato dai suoi componenti.

È ben noto il ruolo metabolico che le "carnitine" (con questo termine intendendo riferirsi sia alla L-carnitina, sia alle alcanoil L-carnitine inferiori) esercitano a livello del metabolismo lipidico e soprattutto la loro capacità di β-ossidazione degli acidi grassi a livello mitocondriale e la stabilizzazione delle stesse membrane mitocondriali così come il loro intervento nella sintesi dell'ATP. Queste attività biochimiche si traducono a livello clinico in una migliorata funzionalità energetica sia a livello muscolare, sia miocardico, utile soprattutto nelle prevenzioni e trattamento delle disfunzioni cardiocircolatorie e di varie patologie legate a fenomeni lipoperossidativi o ai danni anossici, soprattutto da reinfusione.

Tra le altre carnitine, sotto questo aspetto, la propionil L-carnitina si è dimostrata particolarmente efficace non solo per la sua attività antilipoperossidativa ma anche per le sue interazioni nei confronti di fattori endogeni quali l'endotelina, l'istamina e le prostaglandine le cui modificazioni possono essere alla base di molte patologie.

Anche la glicina esplica numerose attività metaboliche legate in parte alla sua necessaria presenza per le sintesi del glutatione, ma anche alla sua capacità di inibire alcuni meccanismi alla base dei danni cellulari indotti dall'anossia. Tali danni sono prevenuti non solo dal glutatione, ma anche dalla glicina sia intrinsecamente, sia quale catabolita del glutatione. Di recente è stato provato che la glicina, al pari dell'alanina e dell'arginina, è in grado di proteggere i tubuli renali dai danni tossici indotti dall'anossia e dalle lesioni tossiche indotte da alcune sostanze esogene ad attività nefrotossica e vasculotossica quali la ciclosporina-A.

Mediante tests condotti su alcuni modelli sperimentali si è potuto ora evidenziare che l'associazione propionil L-carnitina/ amminoacido scelto nel gruppo comprendente glicina, alanina, serina e arginina o loro miscele, svolge un insopettato e sorprendente effetto sinergico nella prevenzione e nel trattamento delle lesioni di alcuni importanti organi come il rene ed il fegato, indotte da sostanze tossiche esogene quali ad esempio ciclosporina-A, tacrolimus, rapamicina e deossispargualina o da sostanze epatotossiche quali il tetracloruro di carbonio. Analogo potente effetto l'associazione esercita negli stati di sofferenza quali si verificano durante l'anossia tessutale.

Costituisce pertanto oggetto della presente invenzione una composizione comprendente quali ingredienti attivi in associazione tra loro o confezionati separatamente:

(a) propionil L-carnitina o un suo sale farmacologicamente accettabile, e

(b) un amminoacido scelto tra glicina, serina, alanina e arginina o loro miscele,

che è particolarmente utile, grazie ad un inaspettato e potente sinergismo che si viene a realizzare tra i suoi componenti, nella prevenzione e/o nel trattamento delle alterazioni cellulari e tessutali di origine esogena, tossica o metabolica ed atta a ridurre gli effetti tossici della ciclosporina-A e di altri agenti immunosoppressori quali tracolimus, rapamicina e deossispargualina.

Quale componente (b) la glicina è particolarmente preferita.

È stato altresì trovato che, vantaggiosamente, il componente (a) può comprendere ulteriormente una "carnitina" scelta nel gruppo costituito da L-carnitina, acetil L-carnitina, valeril L-carnitina, isovaleril L-carnitina e butirril L-carnitina o loro sali farmacologicamente accettabili o loro miscele.

Nella composizione secondo l'invenzione, il rapporto ponderale tra (a) e (b) può variare da 10:1 a 1:10, preferibilmente da 5:1 a 1:5.

La composizione secondo la presente invenzione può ulteriormente comprendere vitamine, coenzimi, sostanze minerali, amminoacidi e/o antiossidanti.

La composizione può essere somministrata per via orale, sotto forma di integratore alimentare, oppure essere somministrata per via parenterale, rettale, sublinguale o transdermica

sotto forma di medicamento per il trattamento di stati patologici già conclamati. Essa può pertanto venire confezionata in forma solida, semisolida o liquida, sotto forma ad esempio di compresse, tavolette, pillole, capsule, granulati, sciroppi, fiale o gocce.

Il sorprendente effetto sinergico che si realizza con l'associazione tra la propionil L-carnitina ed i summenzionati amminoacidi è stato messo in evidenza da diversi tests farmacologici (alcuni dei quali vengono descritti nel seguito) scelti in modo da risultare fortemente predittivi per un impiego pratico di questa composizione sia in campo preventivo/nutrizionale, sia propriamente terapeutico.

Tests tossicologici

In questi tests venne somministrata per via intraperitoneale ad un gruppo di ratti Sprague Dawley sia della sola propionil L-carnitina (0,5 g/kg) e della sola glicina (0,5 g/kg), sia i due prodotti tra loro associati oppure, per via orale, la sola propionil L-carnitina (1 g/kg) e la sola glicina (1 g/kg) oppure alle stesse dosi i due prodotti associati, senza che si potesse evidenziare alcuna mortalità negli animali così trattati né alcun altro segno di carattere tossico. Anche la somministrazione prolungata per venti giorni consecutivi per via orale di 500 mg/kg di propionil L-carnitina così come di 500 mg/kg di glicina oppure dei due prodotti associati alle medesime dosi risultò ben tollerata. Sia l'esame dell'accrescimento ponderale, sia gli esami ematochimici eseguiti alla fine del trattamento non evidenziarono alcuna alterazione di carattere tossico ed i risultati

risultarono equiparabili a quelli riscontrabili in un pari gruppo di animali di controllo.

Test sulla tossicità da ciclosporina-A sul rene isolato e perfuso

Come è noto, uno dei principali segni di tossicità che si sviluppano con l'uso della ciclosporina-A si evidenzia a livello renale e può essere valutabile sia a livello funzionale, sia citologico e morfometrico.

Usando il test del rene isolato di ratto secondo la tecnica di Maack (Maack P., Kidney Int., 30:142, 1986) e di Shure (Shure K. H., Delugers Arch., 35:4, 1975) e perfondendolo con una soluzione contenente ciclosporina-A, è possibile porre in evidenza le reazioni tossiche che questa sostanza induce a livello renale che riguardano sia la citomorfologia renale, soprattutto a livello tubulare, sia la vasocostrizione arteriolare e capillare alveolare ed il rilascio di enzimi quali la alanina aminopeptidasi (AAP) e la N-acetil-glucosaminidasi (NAG), la cui liberazione viene considerata quale segno di danno cellulare, così come la liberazione di sostanze vasoattive quali l'istamina e l'endotelina-1.

Tra tutte le varie "carnitine", la propionil L-carnitina si è dimostrata la più effcace nel proteggere il rene dalle lesioni tossiche indotte dalla ciclosporina-A.

La propionil L-carnitina infatti, a differenza della L-carnitina e dell'acetil L-carnitina, non solo è risultata capace di proteggere le strutture renali dalle lesioni indotte dalla ciclosporina-A o dal tacrolimus, ma anche di ridurre le lesioni biochimiche legate alla

citotossicità di queste sostanze, quali l'aumento intracellulare di calcio e la riduzione dell'ATP.

Anche alcuni amminoacidi quali l'alanina e l'arginina hanno dimostrato un'attività citoprotettiva nei confronti della tossicità indotta dalla ciclosporina-A a livello delle alterazioni biochimiche funzionali quali l'aumento intracellulare del calcio o la protezione dai fenomeni lipoperossidativi mentre non appare che siano efficaci sulla riduzione dell'ATP intracellulare, o sulle lesioni morfologiche strutturali soprattutto a livello glomerulare così come sull'inibizione dell'aumento dei fattori endoteliali tossici quali l'istamina e l'endotelina-1.

Nei tests eseguiti associando la propionil L-carnitina alla glicina si poté osservare un effetto protettivo sui danni renali indotti dalla ciclosporina-A così come dal tacrolimus sorprendentemente superiore a quello che ci si sarebbe potuto aspettare da una loro semplice addizione di effetti: ciò è indicativo di un sinergismo d'azione che è responsabile di una ispettatamente elevata efficacia protettiva.

Per questi tests fu impiegato un gruppo di ratti dei quali, dopo nefrectomia bilaterale, vennero isolati i reni che furono perfusi secondo la tecnica descritta da Schure e da Maack.

I reni così isolati vennero perfusi mediante una pompa pulsatile sia con una soluzione contenente ciclosporina-A o tracolimus, sia con una soluzione contenente propionil L-carnitina oppure glicina oppure questi componenti associati tra loro.

I parametri osservati sui reni così perfusi furono i diametri dei capillari (CD) e della capsula di Bowman (BD) ed ugualmente il diametro esterno e così pure il diametro interno (ID) e il diametro a livello della membrana basale (ED) di almeno 20 tubuli prossimali.

Sul flusso venoso renale furono misurati con metodo colorimetrico sia l'AAP, sia il NAG. Con metodo colorimetrico o con RIA vennero altresì misurate l'istamina e l'endotelina-1.

Sui campioni di corteccia renale venne misurata la perossidazione lipidica come descritto da Longoni (Longoni B., Int. J. Tissue React., 21.7.1997 - Lowry O. H., J. Biol. Bioch. , 193:265, 1951) e così pure vennero determinate secondo il metodo di Sumpio (Sumpio B. E., Am. J. Physiol., 247, PT2, 1047, 1984) le concentrazioni di ATP.

La pressione arteriosa sul rene perfuso venne misurata per mezzo di un manometro collegato all'arteria renale.

I risultati di tutti questi tests, raccolti nelle Tabelle 1, 2 e 3, indicano come la propionil L-carnitina sia efficace nel proteggere il rene sia dai danni morfologici, sia biochimici cellulari indotti dalla ciclosporina-A e dal tracolimus.

Assai meno efficace è la glicina nella sua azione protettiva nei confronti delle lesioni indotte dalla ciclosporina-A.

Non è significativamente apprezzabile infatti la sua azione sui danni morfologici indotti dalla ciclosporina-A e così pure sulla diminuzione dell'ATP intracellulare e neppure sulla liberazione di sostanze vasoattive quali l'istamina e l'endotelina, mentre è va-

lutabile il suo effetto protettivo e sull'attività lipoperossidativa indotta dalla ciclosporina-A.

L'associazione della propionil L-carnitina con la glicina dimostra invece un inaspettato e sorprendente effetto sinergico che riesce quasi del tutto ad annullare i danni morfologici vascolari e biochimici cellulari indotti dalla ciclosporina-A o dal tracolimus. Il potenziamento degli effetti protettivi esercitato dall'associazione della propionil L-carnitina con la glicina conferma pertanto la validità e l'originalità della composizione oggetto della presente invenzione ed il potenziamento degli effetti protettivi che si può ottenere con il loro impiego associato con prospettive pratiche terapeutiche molto interessanti.

Attività protettiva sulla tossicità epatica

L'attività citoprotettiva svolta dalla propionil L-carnitina e da alcuni amminoacidi, tra cui la glicina, non è solamente osservabile a livello renale, ma anche a livello di altri organi quali il fegato.

In questi tests si potè infatti osservare come i danni tossici indotti a livello epatico da sostanze tossiche esogene quali ad esempio il tetracloruro di carbonio, possono venire ridotti dalla preventiva somministrazione di propionil L-carnitina o di glicina.

Tuttavia, una inibizione pressocché completa di questi danni è conseguibile associando propionil L-carnitina e glicina. La loro associazione, infatti, mostra anche a livello epatico un inaspettato e sorprendente sinergismo non prevedibile da una loro semplice

Dott. Fabio Cavattoni
Dott. Ing. Adriana Raimondi

addizione di effetti.

Per questi tests furono impiegati ratti maschi del ceppo Sprague Dawley a cui furono somministrati per via intraperitoneale, mezz'ora prima del CCl_4, della propionil L-carnitina, della glicina o i due prodotti tra loro associati. Il CCl_4 venne somministrato alla dose di 1 cm^3/kg di una soluzione al 20% in olio di oliva, secondo la tecnica descritta da Bernacchi (Bernacchi A. G., Brit. J. Exp. Pathol., 61:505, 1980).

Dopo 24 ore dalla somministrazione del CCl_4 venne dosata sul sangue degli animali così trattati l'alanina aminotransferasi quale indice del danno epatico enzimatico, secondo il metodo colorimetrico di Reitman (Reitman S., Am. J. Clin. Pathol., 28:56, 1997), mentre dal fegato prelevato dagli stessi animali si estrassero con metanolo e cloroformio i trigliceridi che vennero dosati secondo il metodo di Kleir (Kleir, J. Biochem. Clin. Bohenescov, 9:243, 1999). I fegati vennero poi fissati con il fissativo di Carnon e, dopo inclusione in paraplast, colorati con ematossilina eosina.

I risultati favorevoli e sorprendenti di questi tests circa il sinergismo esistente tra propionil L-carnitina e glicina furono anche confermati dall'esame microscopico delle sezioni di fegato. A differenza dei campioni provenienti dagli animali trattati con CCl_4 o con CCl_4 e propionil L-carnitina o glicina, i campioni trattati con l'associazione secondo l'invenzione mostrarono la preservazione della morfologia cellulare, senza alcuna alterazione nucleare od epatocellulare.

Tabella 1

Effetto protettivo sull'ipertensione renale indotta da ciclosporina A (2 mg/l) o da tacrolimus (400 µg/l) in reni perfusi e trattati con propionil L-carnitina (5 mg/l) e glicina (5 mg/l) o con la loro associazione

Ciclosporina-A	% inibizione dell'effetto ipertensivo dopo	
	5'	20'
Propionil L-carnitina	18,2±1,5	28,4±2,1
Glicina	6,3±0,9	6,8±0,3
Propionil L-carnitina + glicina	35,5±3,1	48,2±4,1
Tacrolimus	**% inibizione dell'effetto ipertensivo dopo**	
	5'	20'
Propionil L-carnitina	22,5±2,3	30,7±2,9
Glicina	4,8±7,1	7,4±0,9
Propionil L-carnitina + glicina	36,8±2,9	51,7±6,6

Tabella 2

Protezione sulla liberazione di istamina e di endotelina-1 indotta dalla ciclosporina-A (2 mg/l) o dal tacrolimus (400 µg/l) sul rene di ratto isolato e perfuso e trattato con propionil L-carnitina (5 mg/l), con glicina (5 mg/l) o con la loro associazione

Ciclosporina-A	% inibizione della liberazione (+)	
	istamina	endotelina-1
Propionil L-carnitina	39,5±4,1	41,2±3,8
Glicina	10,4±1,1	8,8±0,9
Propionil L-carnitina + glicina	70,5±5,5	65,8±4,1
Tacrolimus	**% inibizione della liberazione (+)**	
	istamina	endotelina-1
Propionil L-carnitina	41,5±3,9	34,7±2,7
Glicina	7,5±0,8	6,5±0,7
Propionil L-carnitina + glicina	67,9±5,1	74,6±6,6

(+) valori dopo 1 minuto di perfusione

Dott. Fabio Cavattoni
Dott. Ing. Adriana Raimondi

Tabella 3

Protezione dal danno tubulare renale indotto da ciclosporina-A (2 mg/l) e da tacrolimus (400 µg/l) sul rene di ratto isolato e perfuso e trattato con propionil L-carnitina (5 mg/l) o con glicina (5 mg/l) o con la loro associazione e valutata attraverso il dosaggio degli enzimi alanina aminopeptidasi (AAP) ed N-acetilglucosaminidasi (NAG)

Ciclosporina-A	% inibizione della liberazione (+)	
	AAP	NAG
Propionil L-carnitina	32,8±3,1	30,5±2,6
Glicina	14,2±0,9	16,5±0,6
Propionil L-carnitina + glicina	71,8±4,6	68,5±4,1
Tacrolimus	**% inibizione della liberazione (+)**	
	AAP	NAG
Propionil L-carnitina	35,1±2,9	30,8±2,5
Glicina	18,5±1,1	17,2±0,9
Propionil L-carnitina + glicina	81,6±5,1	76,2±6,7

(+) valori dopo 5 minuti di perfusione

Tabella 4

Effetto protettivo della propionil L-carnitina e della glicina sulle alterazioni morfometriche glomerulari indotte dalla ciclosporina-A

	Indici morfometrici	
	glomerulari	tubulari
	CD/BD	ID/ED
Controllo	0,93±0,09	0,36±0,03
Ciclosporina-A (2 mg/l)	0,78±0,02	0,75±0,08
Propionil L-carnitina (5 mg/l)	0,86±0,7	0,40±0,06
Glicina (5 mg/l)	0,80±0,5	0,66±0,5
Propionil L-carnitina (5 mg/l) + Glicina (5 mg/l)	0,91±0,7	0,38±0,02

Tabella 5

Azione protettiva della propionil L-carnitina e della glicina o della loro associazione sulla riduzione dell'ATP renale indotta da ciclosporina-A

Trattamento	ATP (nM/g tessuto)
Controlli	6,70±0,51
Ciclosporina-A	4,51±0,41
Propionil L-carnitina	6,05±0,61
Glicina	4,56±0,49
Propionil L-carnitina + glicina	6,65±0,60

Tabella 6

Azione protettiva della propionil L-carnitina e della glicina o della loro associazione sulla lipoperossidazione renale indotta da ciclosporina-A e valutata attraverso i prodotti della lipoperossidazione malonaldeide (MDA) e 4-idrossialchenale (4-HDA)

Trattamento	MDA + 4-HDA (nmol/mg proteina)
Controlli	2,1±0,91
Ciclosporina-A	6,5±0,52
Propionil L-carnitina	4,2±0,39
Glicina	4,8±0,41
Propionil L-carnitina + glicina	2,9±0,19

Tabella 7

Protezione dei danni epatici indotti nel ratto intossicato con CCl_4

	Attività alanina aminotransferasi (ALT U/l)	Trogliceridi (mg/g)
Controlli	12,5±1,7	6,5±0,7
CCl_4	105,4±3,8	26,5±0,11
Propionil L-carnitina (300 mg/kg)	75,8±5,5	18,8±1,8
Glicina (300 mg/kg)	90,2±8,6	22,2±2,1
Propionil L-carnitina (300 mg/kg) + Glicina (300 mg/kg)	22,4±1,9	8,5±0,9

Vengono forniti qui di seguito a titolo illustrativo e non limitativo degli esempi di composizioni secondo la presente invenzione.

	<u>Compresse o capsule</u>	
1)	Propionil L-carnitina	g 1
	Glicina	g 1
2)	Propionil L-carnitina	g 0,5
	Acetil L-carnitina	g 0,5
	L-carnitina	g 0,5
	Isovaleril L-carnitina	g 0,5
	Glicina	g 1
3)	Propionil L-carnitina	g 1
	Glicina	g 0,5
	Arginina	g 0,5
	Alanina	g 0,5
	<u>Buste granulari</u>	
4)	Propionil L-carnitina	g 2
	Glicina	g 2
5)	Propionil L-carnitina	g 1
	Glicina	g 2
	Arginina	g 2
	Alanina	g 2
	<u>Flaconi monodose</u>	
6)	Propionil L-carnitina	g 2
	Glicina	g 2
7)	Propionil L-carnitina	g 1
	Acetil L-carnitina	g 1
	L-carnitina	g 1
	Isovaleril L-carnitina	g 1
	Glicina	g 1
8)	Propionil L-carnitina	g 1
	Glicina	g 1
	Arginina	g 1
	Alanina	g 1
	<u>Fiale iniettabili</u>	
9)	Propionil L-carnitina	g 0,5
	Glicina	g 0,5

10)	Propionil L-carnitina	g 0,5
	Glicina	g 0,5
	Arginina	g 0,5
	Alanina	g 0,5
11)	Propionil L-carnitina	g 0,5
	Acetil L-carnitina	g 0,5
	L-carnitina	g 0,5
	Isovaleril L-carnitina	g 0,5
	Glicina	g 0,5
	Arginina	g 0,5
	Alanina	g 0,5
	<u>Flaconi monodose o granulati</u>	
12)	Propionil L-carnitina	g 1
	Acetil L-carnitina	g 0,5
	Isovaleril L-carnitina	g 0,5
	Glicina	g 0,5
	Arginina	g 0,5
	Alanina	g 0,5
	Serina	g 0,5
	Glutammina	g 0,5
13)	Propionil L-carnitina	g 1
	Glicina	g 0,5
	Arginina	g 0,5
	Alanina	g 0,5
	Serina	g 0,25
	Acido eicosapentaenoico (EPA)	g 0,350
	Acido docosapentaenoico (DHA)	g 0,150
14)	Propionil L-carnitina	g 1
	Glicina	g 0,5
	Arginina	g 0,5
	Alanina	g 0,5
	Serina	g 0,25
	Acetilcisteina	g 0,100

Per sale farmacologicamente accettabile della L-carnitina o di alcanoil L-carnitina si intende qualsiasi sale di queste con un acido che non dia origine a indesiderati effetti tossici o collaterali. Tali acidi sono ben noti ai farmacologi ed agli esperti di tecnologia farmaceutica.

Dott. Fabio Cavattoni
Dott. Ing. Adriana Raimondi

Esempi non limitativi di tali sali sono: cloruro; bromuro; ioduro; aspartato, aspartato acido; citrato, citrato acido; tartrato; fosfato, fosfato acido; fumarato, fumarato acido; glicerofosfato; glucosiofosfato; lattato; maleato, maleato acido; mucato; orotato; ossalato, ossalato acido; solfato, solfato acido; tricloroacetato; trifluoro-acetato e metansolfonato.

Un elenco di sali farmacologicamente accettabili approvati dalla FDA è riportato in Int. J. of Pharm. 33, 1986, 201-217, pubblicazione che è incorporata per riferimento nella presente descrizione.

Dott. Fabio Cavattoni
Dott. Ing. Adriana Raimondi

RM2000 A 000107

RIVENDICAZIONI

1. Composizione comprendente quali ingredienti attivi, in associazione tra loro o confezionati separatamente, i seguenti componenti:

(a) propionil L-carnitina o un suo sale farmacologicamente accettabile, e

(b) un amminoacido scelto nel gruppo comprendente glicina, alanina, arginina e serina o loro sali farmacologicamente accettabili o loro miscele.

2. Composizione secondo la rivendicazione 1, in cui il componente (a) comprende ulteriormente una "carnitina" scelta nel gruppo costituito da L-carnitina, acetil L-carnitina, valeril L-carnitina, isovaleril L-carnitina e butirril L-carnitina o loro sali farmacologicamente accettabilli o loro miscele.

3. Composizione secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il rapporto ponderale (a):(b) varia da 10:1 a 1:10.

4. Composizione secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il rapporto ponderale (a):(b) varia da 5:1 a 1:5.

5. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il sale farmacologicamente accettabile è scelto nel gruppo costituito da cloruro; bromuro; ioduro; aspartato, aspartato acido; citrato, citrato acido; tartrato; fosfato, fosfato acido; fumarato, fumarato acido; glicerofosfato; glucosiofosfato; lattato; maleato, maleato acido; mucato; orotato; ossalato, ossalato acido; solfato, solfato acido; tricloroacetato; trifluoroacetato e metansolfonato.

Dott. Fabio Cavattoni
Dott. Ing. Adriana Raimondi

6. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, che comprende ulteriormente vitamine, coenzimi, sostanze minerali, amminoacidi e/o antiossidanti.

7. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, somministrabile per via orale, sotto forma di integratore alimentare.

8. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, somministrabile per via parenterale, rettale, sublinguale o transdermica sotto forma di medicamento.

9. Integratore secondo la rivendicazione 7 per la prevenzione delle alterazioni cellulari e tessutali di origine esogena, tossica o metabolica ed atto a ridurre gli effetti tossici degli agenti immunosoppressori.

10. Medicamento secondo la rivendicazione 8 per il trattamento delle alterazioni cellulari e tessutali di origine esogena, tossica o metabolica ed atto a ridurre gli effetti tossici degli agenti immunosoppressori.

11. Integratore o medicamento secondo la rivendicazione 9 o 10 per prevenire, rispettivamente trattare, gli effetti tossici renali e/o vascolari di agenti immunosoppressori scelti nel gruppo comprendente ciclosporina-A, tacrolimus, rapamicina e deossispargualina.

12. Integratore alimentare secondo la rivendicazione 9, confezionato in forma solida, semisolida o liquida.

13. Medicamento secondo la rivendicazione 10, confezionato in forma solida, semisolida o liquida.

Dott. Fabio Cavattoni
Dott. Ing. Adriana Raimondi

14. Integratore alimentare secondo la rivendicazione 12, sotto forma di compresse, tavolette, pillole, capsule, granulati o sciroppi.

15. Medicamento secondo la rivendicazione 13, sotto forma di compresse, tavolette, pillole, capsule, granulati, sciroppi, fiale o gocce.

16. Metodo terapeutico per la prevenzione e/o il trattamento delle lesioni nefrotossiche, vasculotossiche o generalmente citotossiche indotte dall'uso di agenti immunosoppressori, in particolare ciclosporina-A, tacrolimus, rapamicina e deossispargualina, che comprende la somministrazione a un individuo che ne necessita di una composizione comprendente in associazione i seguenti componenti:

(a) propionil L-carnitina o un suo sale farmacologicamente accettabile, e

(b) un amminoacido scelto nel gruppo comprendente glicina, alanina, arginina e serina o loro sali farmacologicamente accettabili o loro miscele.

p.i. di SIGMA-TAU HEALTHSCIENCE S.p.A.

Dott. Fabio Cavattoni