

# ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902086054A1

Publication Date

20140324

Applicant

N.G.C. MEDICAL SPA

Title

L-CARNOSINA PER IL TRATTAMENTO DELLE MIOPATIA CONGENITA  
MITOCONDRIALE E DELLA SINDROME DELLA FATICA MUSCOLARE  
CRONICA

9830 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

GB/mc **“L-CARNOSINA PER IL TRATTAMENTO DELLE MIOPATIA  
CONGENITA MITOCONDRIALE E DELLA SINDROME DELLA  
FATICA MUSCOLARE CRONICA”**

a nome : **N.G.C. MEDICAL S.p.A.**

con sede in: Novedrate (Como)

\* \* \*

La presente invenzione si riferisce ad una composizione farmaceutica contenente L-carnosina o un suo sale farmaceuticamente accettabile per l'uso nel trattamento delle miopatie congenite mitocondriali e della sindrome da fatica cronica.

Le miopatie congenite mitocondriali sono causate da una anomalia del DNA che induce una alterazione nella produzione di proteine importanti per la funzione del mitocondrio con conseguente deficit di produzione di energia.

Gli organi più colpiti sono quelli che richiedono una maggior quota di energia, quali muscoli e cervello. La gravità della malattia varia da individuo a individuo e le conseguenze cliniche possono essere problemi muscolari quali l'abbassamento della palpebra (ptosi), la limitazione dei movimenti oculari (oftalmoplegia), la debolezza muscolare e l'intolleranza all'esercizio fisico. L'interessamento del sistema nervoso può portare a problemi visivi (danni al nervo ottico), calo dell'udito (danni al nervo uditivo), crisi epilettiche ed ictus. Oltre alle alterazioni dei muscoli e del sistema nervoso si possono avere alterazioni anche in altri organi, come per esempio il diabete.

Alcuni esempi di malattie mitocondriali sono la oftalmoplegia esterna cronica progressiva (CPEO), che è caratterizzata dall'abbassamento della

palpebra (ptosi) e limitazione dei movimenti oculari; la sindrome di Kearns-Sayre che è caratterizzata da una particolare alterazione della retina, detta retinite pigmentosa; l'epilessia mioclonica con ragged red fibres (MERFF) che presenta un insieme di diversi sintomi tra cui brevi ed involontarie contrazioni muscolari, crisi epilettiche convulsive, alterazioni del cervelletto con incoordinazione ed instabilità, miopatia con debolezza muscolare; e la miopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi simil-ictali (MELAS) che esordisce in età infantile con forti mal di testa, vomito, crisi epilettiche, attacchi transitori simili ad ictus, alterazioni muscolari.

La diagnosi di queste malattie avviene attraverso il dosaggio dell'acido lattico che risulta essere molto elevato in questi pazienti, l'elettromiografia, la biopsia del muscolo e la ricerca dell'alterazione del DNA.

La sindrome da fatica cronica (CFS) è una malattia debilitante caratterizzata da profonda stanchezza e affaticamento che non sono alleviati dal riposo. I pazienti affetti da CFS si sentono spossati dopo un leggero esercizio fisico e mostrano una sostanziale riduzione sia dell'attività fisica che mentale rispetto alle capacità precedenti all'insorgere della malattia. Dato che la causa o probabilmente le cause della malattia sono sconosciute, il trattamento è diretto ad alleviare i sintomi più che a curare la malattia.

Si è ora inaspettatamente trovato che la somministrazione di L-carnosina a pazienti affetti da miopatie congenite mitocondriali o da sindrome da fatica cronica migliora lo stato clinico dei pazienti in particolare riguardo alla forza fisica e qualità del movimento. Si è inoltre trovato che il mio-inositolo potenzia l'attività della carnosina.

La presente invenzione si riferisce ad una composizione farmaceutica contenente L-carnosina o un suo sale farmaceuticamente accettabile per l'uso nel trattamento delle miopatie congenite mitocondriali o della sindrome da fatica cronica. In particolare come terapia di supporto, in associazione con altri farmaci.

La L-Carnosina è un dipeptide (N- $\beta$ -alanil-L-istidina) presente principalmente nei muscoli, nel cuore e nel cervello. I livelli di L-Carnosina diminuiscono con l'età: dai 10 ai 70 anni se ne perde fino al 63%. È noto che la carnosina ha proprietà anti-ossidanti ed è capace di mantenere l'equilibrio acido-base all'interno della cellula funzionando da tampone fisiologico.

La carnosina è in grado di diminuire la formazione di AGE (Advance Glycation Endproducts) causata da elevati livelli di glucosio. Gli AGE sono la causa dell'instaurarsi di patologie che aggravano lo stato patologico del paziente diabetico. In particolare la carnosina si sostituisce all'emoglobina nel legame al glucosio. Il livello di emoglobina glicata è quindi un marker dell'attività della carnosina in quanto, in presenza di un trattamento con carnosina, se ne osserva la diminuzione (American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2006, Diabetes Care 2006; vol 26 (suppl 1)).

Esempi di sali farmaceuticamente accettabili sono il sale di zinco o di magnesio.

Ulteriore oggetto dell'invenzione sono le composizioni farmaceutiche contenenti L-carnosina e mio-inositolo.

Il mio-inositolo è un composto molto versatile che genera, attraverso dei processi di fosforilazione, lipidi-dipendenti o no, diversi composti con

funzioni fisiologiche.

La dose giornaliera di L- carnosina varia preferibilmente da 500 a 2000 mg, preferibilmente è 500 mg al giorno.

La dose giornaliera di mio-inositolo varia preferibilmente da 500 a 3000 mg, preferibilmente è 1000 mg al giorno.

Ulteriore oggetto dell'invenzione sono le composizioni farmaceutiche contenenti carnosina e opzionalmente inositolo e almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile, preferibilmente un eccipiente scelto fra quelli comunemente utilizzati nella tecnica per la forma di somministrazione scelta.

I composti dell'invenzione possono essere somministrati per via orale, intramuscolare, endovenosa e transdermica. Preferita è la somministrazione per via orale in forma per esempio di polvere, compresse, capsule. Particolarmente preferite sono le formulazioni in compresse e polveri orodispersibili, cioè capaci di essere sciolte in bocca, senza bisogno di dover deglutire la compressa e senza bisogno di acqua. Il principio attivo viene in parte ingerito e in parte assorbito direttamente dalla mucosa orale.

### **Esempio**

Sono stati arruolati 10 pazienti di età compresa tra i 18 ed i 65 anni. I criteri d'inclusione sono stati i seguenti:

- a) Miopatia o fatica muscolare in atto.
- b) Nessun trattamento antiossidante in atto.

I pazienti sono stati trattati per 6 mesi con L-Carnosina in formulazione orodispersibile al dosaggio giornaliero di 500 mg in un'unica somministrazione. All'inizio e dopo 6 mesi sono stati monitorati i seguenti parametri:

- a) Livello dell'emoglobina glicata.
- b) Valutazione della forza muscolare (MRC).
- c) Qualità di movimento (PPT).

Nella valutazione della forza muscolare è stata utilizzata la scala Medical Research Council (MRC) come riportato in MRC, Memorandum n.45, Londra, 1976.

Nella valutazione della qualità del movimento è stato utilizzato il Physical Performance Test (PTT) come riportato in Reuben et al, J Am Ger Soc 38: 1105-12, 1990.

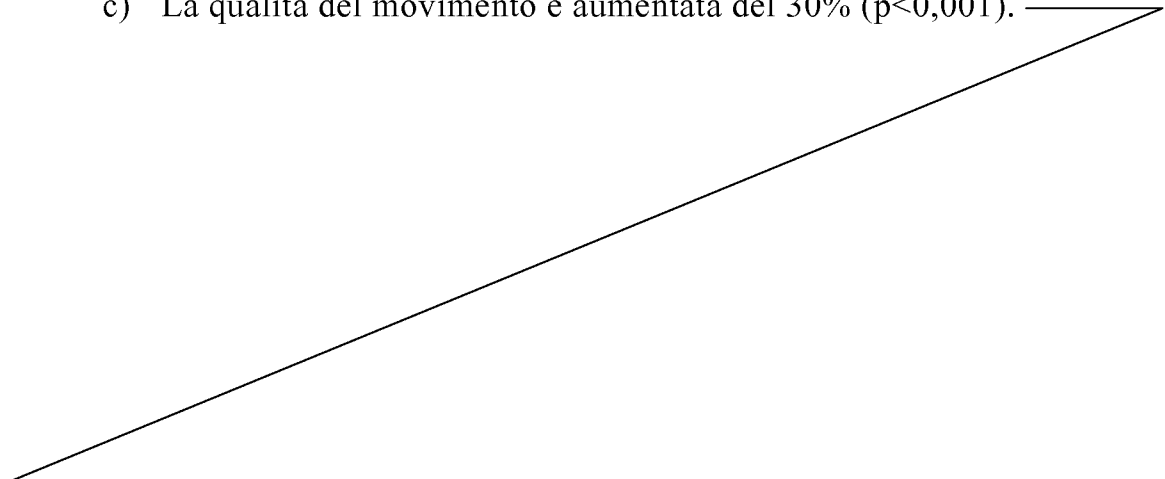
I risultati sono stati valutati statisticamente con test  $\chi^2$  per  $p < 0,05$  per indicare la significatività.

### **Risultati**

Tutti i 10 pazienti hanno seguito e concluso il protocollo e non sono stati rilevati effetti collaterali della formulazione utilizzata.

La variazione dei parametri ematochimici e clinici quali marcatori del miglioramento è stata la seguente:

- a) L'emoglobina glicata è diminuita del 20% ( $p < 0,05$ ).
- b) La capacità di sforzo muscolare è aumentata 23% ( $p < 0,001$ ).
- c) La qualità del movimento è aumentata del 30% ( $p < 0,001$ ).



### **RIVENDICAZIONI**

1. Composizione farmaceutica contenente L-carnosina o un suo sale farmaceuticamente accettabile per l'uso nel trattamento delle miopatie congenite mitocondriali o della sindrome da fatica cronica.
2. La composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 contenente inoltre mio-inositolo.
3. La composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 o 2 contenente inoltre almeno un eccipiente farmaceuticamente accettabile.
4. La composizione farmaceutica secondo ciascuna delle rivendicazioni da 1 a 3 per somministrazione orale, intramuscolare, endovenosa o transdermica.
5. La composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 4 per somministrazione in forma di compresse o polveri orodispersibili.

Milano, 24 settembre 2012

### **CLAIMS**

1. A pharmaceutical composition containing L-carnosine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of congenital mitochondrial myopathies or of chronic fatigue syndrome.
2. The pharmaceutical composition according to claim 1 further containing myo-inositol.
3. The pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 further containing at least one pharmaceutically acceptable excipient.
4. The pharmaceutical composition according to anyone of claims 1 to 3 for oral, intramuscular, intravenous or transdermal administration.
5. The pharmaceutical composition according to claim 4 for administration in the form of tablets or orodispersible powders.