

(11) Número de Publicação: **PT 1824472 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/205 (2007.10) **A61P 43/00** (2007.10)

A61P 25/00 (2007.10) **A61P 21/00** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2005.11.10**

(30) Prioridade(s): **2004.12.13 IT RM20040606**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.08.29**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.01.07**
063/2009

(73) Titular(es):

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S.P.A.

VIALE SHAKESPEARE 47 00144 ROMA IT

(72) Inventor(es):

ALEARDO KOVERECH IT

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE ACETIL L-CARNITINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROMA FIBROMIÁLGICA**

(57) Resumo:

RESUMO**"UTILIZAÇÃO DE ACETIL L-CARNITINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROMA FIBROMIÁLGICA"**

A presente invenção descreve a utilização de acetil L-carnitina ou de um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico para a preparação de um medicamento e/ou um produto dietético para o tratamento da síndrome fibromiálgica.

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DE ACETIL L-CARNITINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROMA FIBROMIÁLGICA"

A presente invenção diz respeito à utilização de acetil L-carnitina na preparação de um medicamento para o tratamento da síndrome fibromiálgica.

A síndrome fibromiálgica ou fibromialgia é uma síndrome de dor crónica caracterizada por artromialgias difusas acompanhadas por situações complicadas variáveis de perturbações do sono, dores de cabeça, de tensão muscular, síndrome do intestino irritável e astenia.

Os sintomas, por vezes, apresentam-se isoladamente e, por vezes, em associação com outras doenças reumáticas ou com doenças endócrinas e metabólicas, particularmente distiroidismo (Arthritis Rheum 1983; 26:817-824; Seminar Arthritis Rheum 1981; 11:151-71).

A condição é distintamente mais predominante em indivíduos do género feminino e é mais frequente em doentes com idades compreendidas entre 25 e 55 anos.

A causa da fibromialgia é ainda desconhecida e diversos mecanismos patogénéticos são correntemente postulados, tais como distúrbios psíquicos, alteração da actividade normal do sono e do limiar de percepção da dor e perturbações funcionais que afectam o músculo esquelético com a presença de alterações morfológicas das células das fibras musculares (Scand. J. Rheumatol. 1986; 15:1-6) ou diversos défices metabólicos (Bull Rheum Dis 1978; 26:928-931; J. Rheumatol 1992; 19:90-94).

O diagnóstico da fibromialgia é obtido numa base puramente clínica (historial médico e exame físico) visto que os ensaios laboratoriais (hematologia e química do sangue) e as investigações instrumentais (radiologia, electrofisiologia) não conduzem a quaisquer indicações úteis sob o ponto de vista de diagnóstico nesse quadro clínico.

O historial médico e o exame físico são, por consequência, decisivos para as finalidades de identificação dessa síndrome. A localização da dor, descrita como experimentada "em todo o lado", a abundância e a clareza ou o rigor dos termos que o doente utiliza para a descrever, a rede abundante de sintomas associados, incluindo dor de cabeça, síndrome do intestino irritável e perturbações do sono, e o historial de numerosos exames por especialistas e investigações instrumentais podem sugerir o diagnóstico de um quadro clínico indicativo de uma "situação fibrosítica". Os sintomas são geralmente experimentados principalmente de manhã, deterioram-se com fadiga, actividade física, stress e alterações climatéricas, mas melhoram com massagens e períodos de repouso e recreação. No exame físico nota-se uma tensão muscular excessiva, mesmo até ao ponto de uma contractura efectiva que afecta os distritos musculares típicos tais como os músculos esternocleidomastóideo, trapézio e paravertebral em que os pontos dolorosos necessitam de ser pensados (Br Med J 1994; 309: 696-9).

Essencial para o diagnóstico da fibromialgia é a demonstração de pontos dolorosos profundos com áreas de consistência acrescida de tecido mole (Arthritis Rheum 1990; 33(2): 160-172). Os pontos dolorosos diferem dos pontos iniciadores, na medida em que eles não provocam dor

referida e irradiada, mas mostram dor apenas no sítio estimulado. A técnica mais simples para a detecção dos pontos dolorosos é a pressão digital simples (cerca de 4 kg com a polpa digital) ou mediante beliscadela da pele nos pontos que correspondem às articulações definidas e às inserções dos tendões. A pressão nestes pontos é acompanhada por uma reacção exagerada da retirada do examinador, sobressalto e fenómenos neurovegetativos tais como dermografia, horripilação e suores frios. Os pontos dolorosos mais vulgarmente utilizados para fins de diagnóstico são em número de nove (bilateralmente), e para exemplificar o diagnóstico e a abordagem de classificação têm sido definidos critérios para a localização e a avaliação dos pontos dolorosos presentes no paciente (Arthritis Rheum 1990; 33(2): 160-172).

São já conhecidos usos terapêuticos anteriores de acetil L-carnitina.

A patente de invenção norte-americana N.º 4 751 242 descreve a utilização de acetil L-carnitina no tratamento de neuropatias periféricas.

A patente de invenção norte-americana N.º 4 362 719 descreve a utilização de L-carnitina e de acil L-carnitinas no tratamento de início da diabetes mellitus juvenil.

A patente de invenção norte-americana N.º 5 192 805 diz respeito à utilização de acetil L-carnitina no tratamento terapêutico do coma.

A patente de invenção norte-americana N.º 6037 3721128 diz respeito à utilização de acetil L-carnitina, isovaleril L-carnitina e propionil L-carnitina para aumentar os níveis de IFG-1, para o tratamento de esclerose amiotrófica,

neuropatias dos nervos óptico e olfativo, neuralgia dos nervos trigeminais e outras patologias.

A patente de invenção norte-americana N.º 6 037 372 diz respeito à utilização de uma L-carnitina alcanoílo, que inclui acetil L-carnitina, para o tratamento de patologias mediadas pelo glutamato tais como epilepsia, esquizofrenia, síndrome da fadiga crónica, esclerose amiotrófica lateral e outros.

A acetil L-carnitina, um produto disponível no comércio, pode ser preparada pelos processos descritos por R. Krinmberg, e W. Wittandt, em Biochem. Z. 251, 229 (1932).

A fibromialgia, a despeito de ser um estado clínico com um curso benigno, é difícil de tratar (Rheum Dis Clin N Am 1989; 15:61-71).

Os doentes utilizam com frequência fármacos anti-inflamatórios os quais, além de não possuírem quaisquer aspectos farmacológicos nesta condição, são ineficazes.

Os relaxantes musculares e os fármacos antidepressivos têm sido igualmente utilizados para o tratamento desta doença, mas apenas melhoram a qualidade do sono (Arthritis Rheum 1986; 29: 1371-7; Arthritis Rheum 1994, 37: 3240).

Bons resultados, se bem que de curta duração, têm sido igualmente obtidos por meio da infiltração local nos pontos dolorosos com anestésicos.

Há, por consequência, uma necessidade fortemente compreensível de acessibilidade a novos fármacos úteis para o tratamento da fibromialgia que sejam mais eficazes e não

apresentem os inconvenientes dos fármacos conhecidos mencionados anteriormente.

Verificou-se que a acetil L-carnitina ou um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico é um composto útil para o tratamento da fibromialgia.

O que se pretende significar por sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico de acetil L-carnitina é qualquer sal preparado pela adição de um ácido ao sal interno da acetil L-carnitina, e que não dá origem a efeitos secundários ou tóxicos indesejados. A formação de sais mediante adição de um ácido é bem conhecida na tecnologia farmacêutica.

Exemplos não limitativos de tais sais são cloreto, brometo, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato, citrato ácido, citrato magnésio, fosfato, fosfato ácido, fumarato, fumarato ácido, fumarato de magnésio, glicerofosfato, lactato, maleato e maleato ácido, mucato, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, glucose-fosfato, tartarato, tartarato ácido, tartarato de magnésio, 2-amino-etano-sulfonato, 2-amino-etano-sulfonato de magnésio, metano-sulfonato, colina tartarato, tricloroacetato e trifluoroacetato.

O objecto da presente invenção é, por consequência, a utilização de acetil L-carnitina ou de um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico para a preparação de um medicamento e/ou um produto dietético para o tratamento da fibromialgia.

A acetil L-carnitina pode apresentar-se em qualquer forma apropriada para administração por via oral ou parentérica. Pode ser administrada sob a forma de uma dose

unitária ou em doses divididas, em quantidades compreendidas entre 40 mg e 4 g/dia.

A dose preferida de acordo com a presente invenção é igual a 1,5 g por dia, administrada no início do tratamento e durante as primeiras 2 semanas para a dose de 500 mg por via intramuscular (i.m.) e 500 mg (duas vezes por dia) por via oral (per os), prosseguindo o tratamento subsequente com doses orais de 500 mg três vezes ao dia.

A dose diária dependerá, de acordo com o julgamento do clínico de cuidados primários, do peso, da idade e do estado do doente. Podem administrar-se doses maiores de acetil L-carnitina graças à toxicidade extremamente reduzida do referido componente activo.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção.

Conduziu-se uma experiência clínica multicêntrica, tornada aleatória, com placebo controlado e dupla-cega, cujo objectivo era o de avaliar a eficácia da acetil L-carnitina em um doente com a síndrome fibromiálgica.

Para a avaliação da eficácia do composto de acordo com a presente invenção monitorizou-se a dor suscitada (tal como medida com o algómetro "Pressure Threshold Meter") nas regiões osteoarticulares indicadas por "The American College of Rheumatology" (ACR) como sendo "pontos dolorosos" característicos da síndrome da fibromialgia. [WOLFE F, SMYTHE HA, YUNUS MB, *et al.* The American College of Rheumatology Criteria para a classificação de fibromialgia: relatório do comité de critério multicentro; Arthritis Rheum 1990; 33(2): 160-172].

Também se monitorizaram parâmetros adicionais secundários que serão discutidos mais adiante.

Realizou-se a avaliação da capacidade de tolerância ao tratamento por meio de ensaios hematológicos e da química do sangue de rotina e pelo registo dos acontecimentos adversos.

Os doentes incluídos na experiência eram doentes de qualquer género com uma idade compreendida entre 25 e 65 anos, que eram compatíveis com o critério de diagnóstico do American College of Rheumatology mencionado anteriormente para a síndrome da fibromialgia.

O critério de diagnóstico para a síndrome fibromiálgica teve de ser confirmado pela presença de todas as quatro condições seguintes:

- dor bilateral difusa no esqueleto axial;
- dor bilateral difusa nos membros superiores;
- dor bilateral difusa nos membros inferiores;
- dor localizada em 11 ou mais das 18 regiões anatómicas indicadas no mapa de pontos dolorosos (pontos dolorosos ACR) suscitados por uma manobra estandardizada de pressão.

Os doentes com uma qualquer das condições seguintes não foram recrutados para a experiência:

- presença de infecções ou de processos inflamatórios que afectem o aparelho osteoarticular ou tegumental;
- historial ou presença de doença osteoarticular clinicamente importante susceptível de confundir a

avaliação dos tratamentos do estudo (por exemplo historial de trauma);

- cirurgia ortopédica anterior, espondiloartrose, conectivite, etc.;

- evidência clínica ou laboratorial de distiroidismo;

- presença de doenças sistémicas (diabetes, doença dos rins, doença cardiovascular e doença respiratória, doença psiquiátrica) ou condições patológicas principais susceptíveis de interferir com a avaliação dos tratamentos em estudo;

- utilização contínua de esteróides anti-inflamatórios durante os últimos três meses antes da experiência;

- iniciação recente da terapia de substituição da hormona estrogénio-progestogénio (<1 ano);

- terapia com fármacos antidepressivos durante os últimos 6 meses antes a experiência;

- terapia com fármacos anti-inflamatórios não esteróides durante os últimos 3 dias antes da experiência;

- terapia com fármacos analgésicos durante os últimos 7 dias antes da experiência;

- participação em uma experiência clínica durante os 6 meses anteriores;

- mulheres grávidas, mulheres a amamentar ou mulheres com idade fértil que não adoptem um método contraceptivo adequado.

Administrou-se a acetil L-carnitina durante um período de 10 semanas consecutivas para uma dose de 1 500 mg/dia.

Durante as primeiras duas semanas administrou-se na dose de 500 mg pela via intramuscular (i.m.) e 500 mg (duas vezes ao dia) pela via oral (per os).

Durante as oito semanas seguintes administrou-se a acetil L-carnitina por via oral para doses de 500 mg três vezes ao dia.

Os resultados obtidos encontram-se indicados no Quadro 1 indicado a seguir.

Quadro 1

Visita	Variação média comparada com a linha de base		P (Ensaio t de Student)
	Placebo (N=47)	Acetil L-carnitina (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

Os resultados obtidos, apresentados no Quadro 1, mostram que, no final da terapia, os doentes tratados com o composto de acordo com a presente invenção apresentavam uma melhoria estatisticamente significativa da dor suscitada nas regiões osteoarticulares (as regiões ACR mencionadas anteriormente) indicadas como pontos dolorosos caracterizados por síndrome fibromiálgica quando comparados com o grupo testemunha.

Além disso, no final do período de tratamento os doentes tratados com o composto de acordo com a presente invenção apresentaram melhorias estatisticamente significativas (determinadas com escalas visuais análogas) em parâmetros clínicos secundários relativamente ao bem-estar geral, saúde mental e saúde física em geral ($P < 0,05$).

Lisboa, 20 de Março de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de acetil L-carnitina ou de um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico para a preparação de um medicamento e/ou um produto dietético para o tratamento da fibromialgia.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1., em que se escolhe o sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico da acetil L-carnitina de entre o grupo que consiste em cloreto, brometo, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato, citrato ácido, citrato de magnésio, fosfato, fosfato ácido, fumarato, fumarato ácido, fumarato de magnésio, glicerofosfato, lactato, maleato e maleato ácido, mucato, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, glucose-fosfato, tartarato, tartarato ácido, tartarato de magnésio, 2-amino-etano-sulfonato, 2-amino-etano-sulfonato de magnésio, metano-sulfonato, colina, tartarato, tricloroacetato e trifluoroacetato.

Lisboa, 20 de Março de 2009