



CONFEDERAZIONE SVIZZERA

UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

⑪ CH 657 526 A5

⑤① Int. Cl.⁴: A 61 K 31/205

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ **FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

⑳ Numero della domanda: 6462/83

㉔ Data di deposito: 02.12.1983

㉓ Priorità: 09.12.1982 IT 49644/82

㉒ Brevetto rilasciato il: 15.09.1986

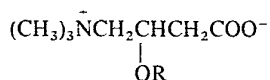
㉑ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 15.09.1986㉒ Titolare/Titolari:
Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite
S.p.A., Roma (IT)㉒ Inventore/Inventori:
Cavazza, Claudio, Roma (IT)㉒ Mandatario:
Dr. Mario Pozzi, Lugano

㉒ **Composizione farmaceutica comprendente una alcanoil L-carnitina, per il trattamento terapeutico delle miopatie e distrofie muscolari.**

㉒ Vengono descritte nuove composizioni farmaceutiche di alcune alcanoil L-carnitine, ad esempio della acetil L-carnitina, somministrate per via orale o parenterale, nella cura delle miopatie e distrofie muscolari acquisite e congenite.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica, somministrabile per via orale o parenterale, per il trattamento terapeutico delle miopatie e delle distrofie muscolari, caratterizzata dal fatto di comprendere, quale principio attivo, un'alcanoil L-carnitina di formula generale



in cui R è scelto fra acetile, propionile, butirile, idrossibutirile, valile e iso-leucile, o un suo sale farmacologicamente accettabile, e un eccipiente solido o liquido farmacologicamente accettabile.

2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, in forma di dosaggio unitario, comprendente da mg. 500 a 1.000 di acetil L-carnitina o una quantità equivalente di una delle altre alcanoil L-carnitine menzionate o di un loro sale farmacologicamente accettabile.

3. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2 atta alla somministrazione orale, sotto forma di compressa, comprendente:

Acetil L-carnitina · HCl	mg. 586
	(corrispondenti a
	mg. 500 di sale interno)
Polivinil pirrolidone	mg. 60
Cellulosa microcristallina	mg. 17
Magnesio stearato	mg. 20
Acetofalato di cellulosa	mg. 18
Ftalato di etile	mg. 7,5
Olio di silicone AK 100	mg. 3

4. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2 atta alla somministrazione orale, sotto forma di capsula, comprendente:

Acetil L-carnitina	mg. 586
	(corrispondenti a
	mg. 500 di sale interno)
Ossido di silicio	mg. 6
Magnesio stearato	mg. 25

5. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2 atta alla somministrazione orale, sotto forma di bustina, comprendente:

Acetil L-carnitina	mg. 1.172
	(corrispondenti a
	mg. 100 di sale interno)
Sodio citrato	mg. 300
Metilcellulosa	mg. 100
Levulosio	mg. 1.500
Ossido di silicio	mg. 25
Saccarosio q.b. a	mg. 5.000

6. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2 atta alla somministrazione parenterale, sotto forma di fiala iniettabile, comprendente:

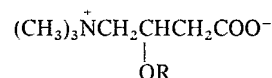
Liofilizzato

Acetil L-carnitina	mg. 586
	(corrispondenti a
	mg. 500 di sale interno)
Glicocolla	mg. 750

Solvente

Acqua iniettabile	ml. 5
-----------------------------	-------

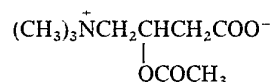
La presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica, somministrabile per via orale o parenterale, per il trattamento terapeutico delle miopatie e delle distrofie muscolari sia congenite (ad esempio distrofia muscolare di Duchenne) che acquisite (ad esempio tossiche o da immobilizzazione), caratterizzata dal fatto di comprendere, quale principio attivo, un'alcanoil L-carnitina di formula generale



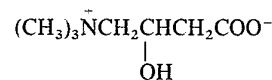
in cui R è scelto fra acetile, propionile, butirile, idrossibutirile, valile e iso-leucile, o un suo sale farmacologicamente accettabile. Nel prosieguo della descrizione si farà per semplicità riferimento all'acetil L-carnitina, restando tuttavia inteso che gli insegnamenti riferiti a tale specifico composto sono applicabili anche agli altri alcanoil derivati della carnitina indicati.

Sono già noti precedenti usi terapeutici dell'acetil-carnitina e di altri alcanoil derivati della carnitina. Ad esempio, nel brevetto statunitense 4.194.006 è descritto l'uso di acetil-carnitina nel trattamento terapeutico di ischemie e aritmie miocardiche. Nel brevetto statunitense 4.343.816 è descritto l'uso dell'acetil-carnitina nel trattamento terapeutico di vasculopatie periferiche funzionali delle arterie, quali ad esempio il morbo di Raynaud e l'acrocianosi. Nel brevetto statunitense 4.346.107 è descritta l'utilità terapeutica dell'acetil-carnitina nel trattamento di soggetti affetti da alterato metabolismo cerebrale quale si presenta ad esempio nella demenza senile e presenile.

L'acetil-carnitina



è strutturalmente correlata alla carnitina



il cui deficit nel tessuto muscolare è stato da tempo associato ad un eccessivo accumulo di lipidi nelle fibre muscolari e individuato quale fattore eziologico di diversi casi di miopatie.

Infatti, già nel 1973 Engel e Angelini (Science, 173, 899-902, 1973) descrissero il primo caso di miopatia da carenza di carnitina muscolare caratterizzata da accumulo di trigliceridi nel muscolo con livelli normali di carnitina nel plasma e nel fegato, sindrome che gli autori definirono «Type 1 lipid storage myopathy».

Successivamente, nel 1975 Karpati (Neurology 25, 16-24, 1975) descrisse un caso di miopatia da accumulo di trigliceridi nel tessuto muscolare con livelli di carnitina inferiori alla norma sia nel plasma che nel fegato, cuore e muscolo scheletrico, sindrome definita carenza sistemica di carnitina.

Nel decennio trascorso dallo studio di Engel e Angelini sono già state individuate diverse decine di casi di miopatie e distrofie muscolari ascrivibili o a carenza di carnitina nel muscolo scheletrico (type 1 lipid storage myopathy) o a carenza sistemica di carnitina.

Dall'esame dei casi clinici riportati in letteratura, risulta che la mancanza di trattamento ha comportato la morte del soggetto, mentre, nei casi trattati, la somministrazione di carnitina ha nella maggior parte dei casi risolto drammaticamente la patologia.

In alcuni casi tuttavia anche la somministrazione di carnitina e, in particolare, di L-carnitina si è mostrata inadeguata a risolvere il quadro patologico: sono stati infatti segnalati ormai diversi casi clinici in cui il trattamento con carnitina ha mostrato fin dall'inizio di non condurre a risultati terapeutici apprezzabili; altri in cui, dopo un primo lieve miglioramento, non si è riscontrato poi alcun sensibile progresso, quando non si è verificata addirittura una sia pur lenta regressione alle condizioni iniziali.

La già menzionata relazione strutturale fra carnitina e acetil-carnitina e il fatto che l'acetil-carnitina abbia spesso mostrato di

possedere attività farmacologiche almeno qualitativamente paragonabili a quelle della L-carnitina (si veda ad esempio l'attività verso le aritmie cardiache) non avrebbero consentito di prevedere delle sostanziali differenze di attività ed efficacia terapeutica dei due composti nei riguardi di quei casi clinici di miopatie e distrofie che si sono mostrati non rispondenti al trattamento con L-carnitina.

Si è ora invece sorprendentemente scoperto che l'acetil-L-carnitina è straordinariamente efficace nel trattamento delle miopatie e distrofie muscolari sia acquisite che congenite anche nei casi in cui la L-carnitina fallisce il suo obiettivo terapeutico.

Sulla base di tale scoperta, costituisce pertanto oggetto della presente invenzione un nuovo uso dell'acetil L-carnitina comprendente la somministrazione orale o parenterale ad un soggetto affetto da miopia o distrofia muscolare di una quantità terapeuticamente efficace di acetil L-carnitina.

Sebbene la dose giornaliera da somministrare dipenda, a seconda del giudizio del medico curante, dal peso, età e condizioni generali del soggetto anziano, si è trovato che è generalmente opportuno somministrare da mg/kg. 10 a 30 di peso corporeo/giorno di acetil-L-carnitina.

L'acetil L-carnitina viene formulata con gli usuali eccipienti impiegati per la preparazione di composizioni atte alla somministrazione orale o parenterale.

Si è altresì trovato che una composizione farmaceutica particolarmente adatta all'uso terapeutico sopramenzionato, comprende, quando in forma di dosaggio unitario, da mg. 500 a 1.000 di acetil L-carnitina.

Vengono qui di seguito forniti alcuni esempi non limitativi di formulazioni farmaceutiche.

Compresse

Acetil L-carnitina · HCl	mg. 586 (corrispondenti a mg. 500 di sale interno)
Polivinil pirrolidone	mg. 60
Avicel PH 101	mg. 17
Magnesio stearato	mg. 20
Acetofalato di cellulosa	mg. 18
Ftalato di etile	mg. 7,5
Olio di silicone AK 100	mg. 3

Capsule

Acetil L-carnitina	mg. 586 (corrispondenti a mg. 500 di sale interno)
Aerosil 200.	mg. 6
Magnesio stearato	mg. 25

Bustine (da gr. 5)

Acetil L-carnitina	mg. 1.172 (corrispondenti a mg. 100 di sale interno)
Sodio citrato	mg. 300
Methocel E 5.	mg. 100
Levulosio	mg. 1.500
Aerosil 200.	mg. 25
Saccarosio q.b. a	mg. 5.000

Fiale iniettabili (da ml. 5)

Liofilizzato

Acetil L-carnitina	mg. 586 (corrispondenti a mg. 500 di sale interno)
Glicocollo	mg. 750

Solvente

Acqua iniettabile	ml. 5
-----------------------------	-------

Sebbene non ci si voglia, né sia necessario, vincolare ad alcuna interpretazione teorica dei meccanismi biochimici che potrebbero essere alla base della inferiore o nulla attività della L-carnitina rispetto all'acetil L-carnitina nel trattamento di certi casi di miopatie e distrofie muscolari, si può tuttavia ragionevolmente postulare che tale differente attività sia collegata ad un difetto del sistema enzimatico (precisamente a carenza di carnitina acetil trasferasi) preposto al trasferimento degli acetili dal coenzima A alla carnitina ed alla conseguente utilizzazione degli acetili a scopi energetici. Ovviamente, l'acetil L-carnitina non necessiterebbe dell'enzima carnitina acetil trasferasi per accedere ai siti di utilizzazione.

Vengono qui di seguito descritti alcuni casi clinici illustranti il nuovo uso terapeutico dell'acetil L-carnitina secondo la presente invenzione.

Si noterà che in tutti i casi clinici illustrati il paziente fosse stato trattato per un periodo iniziale con L-carnitina con risultati insoddisfacenti.

Caso clinico 1

G.S. sesso maschile – età 42 anni – sindrome miodistrofica familiare complessa consistente in ptosi palpebrale, movimenti degli occhi impediti per acinesia di tutti i muscoli oculari estrinseci. Ipocinesia modesta della muscolatura mimica. Ipostenia ed ipotrofia dei muscoli del cingolo scapolo omerale ingravescenze a partire dal trentesimo anno.

All'età di 41 anni ha dovuto abbandonare il lavoro per l'impossibilità di tenere le braccia sollevate anche per periodi brevi. Inoltre accusava profonda astenia generalizzata e segni di sofferenza miocardica. Con l'ECG si evidenziava un blocco di branca destra. Venne sottoposto a terapia, senza alcun successo, essenzialmente cortisonici e cocktails di aminoacidi.

Finalmente, dopo essere stato studiato in ambiente neurologico adatto è stato sottoposto a trattamento con L-carnitina. Tale trattamento è durato circa un anno, ma il paziente, contrariamente all'aspettativa, non ha trovato giovamento. Fu deciso di sospendere il trattamento e di sostituirlo con acetil L-carnitina.

L'effetto della nuova terapia è stato sorprendente. Già dopo due settimane, ha notato un rimarchevole miglioramento dell'astenia e gradualmente nei giorni successivi ha cominciato a riprendere la forza muscolare delle braccia.

Dopo due mesi dall'inizio della terapia ha potuto riprendere il lavoro di addetto alle fotocopiatrici in fabbrica e si è presentato ai controlli in un'altra città portandosi da solo due valigie durante il viaggio. Il paziente dopo otto mesi è in ottime condizioni di mobilità e forza muscolare. Lavora come centralinista, ciò che richiede una buona mobilità e sveltezza delle braccia.

La ptosi palpebrale e l'acinesia dei muscoli oculari non sono migliorate perché dovute ad un difetto della trasmissione nervosa e non a miopia primitiva. In compenso sono scomparsi i segni elettrocardiografici di sofferenza miocardica.

Caso clinico 2

M.F. sesso maschile – età 64 anni – fin da bambino sopportava malamente la fatica fisica. Soprattutto era deficitaria la forza delle gambe che presentavano segni modesti di ipotrofia a carico specialmente delle cosce. Tuttavia la sua vita fu quasi normale fino ai 50 anni, dopo di che l'astenia generale e l'esauribilità muscolare si aggravarono sempre più velocemente costringendolo a limitare il suo lavoro di dirigente di azienda agricola. A 60 anni aveva grosse difficoltà a camminare ed a guidare l'automobile perché nel frattempo aveva cominciato a perdere anche la forza delle braccia. Tardivamente si rivolse al neurologo che gli diagnosticò ipotrofia ed ipostenia dei muscoli del cingolo del cingolo scapolare di grado medio-lieve e pronunciata ipotrofia ed ipostenia dei muscoli della

coscia e della gamba, provocate da miopatia primitiva perchè la conduzione nervosa era normale.

Nonostante il consiglio del neurologo il paziente rifiutò ogni terapia per sfiducia nelle medicine e si faceva portare saltuariamente al lavoro in carrozzella.

Tuttavia, poichè era fortemente motivato a dirigere l'azienda come in passato, accettò di sottoporsi ad una terapia a base di L-carnitina, gr/die 2.

Dopo due mesi di trattamento si notava un lieve miglioramento dello stato generale e aumento di peso ma nessun progresso a carico delle gambe e delle braccia. A questo punto gli venne somministrata L-acetil carnitina per via orale alla dose di gr. 1,5 al giorno. Gli effetti del farmaco si manifestarono molto rapidamente incoraggiando il paziente a continuare la terapia. In pochi giorni migliorò l'astenia generale e gradualmente riprese la forza delle braccia e delle gambe.

Dopo quattro mesi di terapia, era completamente autonomo e poteva sopportare piccole fatiche.

Dopo otto mesi riprese a guidare l'automobile per recarsi al lavoro. A distanza di un anno e mezzo l'effetto dell'acetil L-carnitina si è stabilizzato e il paziente riesce a condurre una vita pressochè normale. Il paziente presenta tutt'ora una certa affaticabilità generale ma può lavorare senza sforzo qualche ora la mattina e qualche ora il pomeriggio. All'esame obiettivo è stata riscontrata una percettibile regressione dell'ipotrofia muscolare.

Caso clinico 3

M.M. sesso femminile – età 16 anni – normale sviluppo psicomotorio fino a 7 anni. Da quel momento cominciò a svilupparsi una debolezza muscolare alle gambe ed alle braccia che si andò aggravando successivamente fino al punto che a 10 anni non poteva né camminare né sollevare le braccia.

In tutto questo tempo era stata trattata con polivitaminici. Ricoverta in un centro neurologico, venne fatta diagnosi di distrofia muscolare congenita con infiltrazioni di grasso nei muscoli. Fu sottoposta a terapia con L-carnitina, gr. 3 al giorno per via orale, e le sue condizioni migliorarono gradualmente finchè all'ottavo mese di terapia riprese a camminare autonomamente e ad usare le braccia

per tutti i movimenti normali. Permaneva una facile esauribilità che impediva ogni tipo di affaticamento e la paziente era costretta a lunghi periodi di riposo durante il giorno.

Tuttavia, considerate le condizioni disastrose di partenza, il risultato fu considerato soddisfacente ed in tal modo arrivò a 14 anni conducendo una vita pressochè normale.

Successivamente ebbe a soffrire di crisi temporanee di debolezza muscolare che limitavano i movimenti delle braccia e delle gambe e la costringevano al riposo assoluto.

Tali crisi duravano qualche giorno dopodichè la paziente si riprendeva abbastanza bene e dosando le forze poteva muoversi e frequentare la scuola rinunciando ad ogni sforzo particolare come la ginnastica o le lunghe camminate.

Per circa un anno andò avanti in questo modo finchè una delle solite crisi durava più a lungo del solito e la riportava quasi alle condizioni di partenza all'epoca del decimo anno, epoca in cui non poteva letteralmente stare in piedi ed alzare le braccia. Il trattamento con L-carnitina venne allora sostituito con la somministrazione di acetil L-carnitina, per via orale, gr. 2 al giorno.

La nuova terapia permise di superare rapidamente la crisi acuta. Infatti la paziente dopo una decina di giorni poté ricominciare a camminare ed a muovere liberamente le braccia. Permaneva al solito una facile esauribilità. Il trattamento fu continuato riducendo la posologia a gr. 1,6 al giorno. Visibilmente la paziente andava via via riprendendo le forze e si rendeva conto di potersi muovere meglio; le ore di riposo durante il giorno andarono riducendosi e cominciò a concedersi qualche sforzo supplementare che era fino ad allora impensabile per lei. Durante le vacanze faceva delle camminate abbastanza lunghe e poté azzardarsi a nuotare.

Alla ripresa della scuola poté frequentare la palestra. La visita neurologica confermò successivamente un miglioramento oggettivo del trofismo delle masse muscolari dovuto in parte alla terapia ed in parte all'esercizio che la terapia aveva reso possibile.

Dopo due anni dall'inizio della nuova terapia la paziente continua a condurre una vita del tutto normale e non necessita più di riposo durante il giorno, bastandole per la ripresa delle forze il riposo notturno.