



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 350 338**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/205 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03720869 .1**

(96) Fecha de presentación : **08.04.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1492521**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2005**

(54) Título: **Uso combinado del L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina para el tratamiento de oligoastenoteratospermia.**

(30) Prioridad: **09.04.2002 IT RM02A0194**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.01.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.01.2011

(73) Titular/es: **SIGMA-TAU INDUSTRIE
FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 Roma, IT**

(72) Inventor/es: **Cavallini, Giorgio;
Biagiotti, Giulio;
Sardelli, Francesca y
Koverech, Aleardo**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 350 338 T3

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

La invención descrita en el presente documento se refiere al uso de L-carnitina, acetil L- carnitina y propionil L-carnitina, en combinación, para la preparación de una medicina para el tratamiento de oligoastenoteratospermia de cualquier origen: inflamatorio, idiopático, hormonal, o asociado a varicocele.

La ruta común final de todas estas formas de infertilidad es la acumulación local de oxígeno sin radicales (Pasqualotto F.F. et al., Fertil. Steril. 73: 459 - 464, 1999). Para combatir esta acumulación se pueden usar fármacos antioxidantes.

La mayoría de los antioxidantes disponibles actualmente en el mercado farmacéutico (vitamina E, glutatión, NADH) actúan de una manera no relacionada con el ciclo de Krebs, y por lo tanto de una manera relacionada solamente con la dosificación de fármaco y no con el metabolismo celular.

La heterogeneidad sustancial topográfica y temporal (dentro del mismo testículo) de espermatogénesis humana (Silber S. J., Clin. Obstet. Gynaecol. 43:843 - 888, 1999) hace imposible establecer una dosificación "fija" de antioxidantes, ya que esto conduciría a dosificación superior e inferior.

Una reducción excesiva de oxígeno sin radicales conduce a una inhibición del acrosoma y reacción de capacitación de los espermatozoides (Ochendorf F.R., Hum. Reprod. Update. 5: 399 - 402,1999), mientras una concentración demasiado alta conduce a anomalías morfológicas de propio espermatozoide (Gattuccio F., et. al., Varicocele 2000, Cofese Editore, Palermo 2000).

En Human Reprod. 13: 3090 - 3093, 1998, se ha propuesto un sistema de puntuación semicuantitativo basándose en los resultados de US Doppler para distinguir entre las azoospermias obstructivas y no obstructivas.

En Human. Reprod. 15: 2554 - 2558, 2000, se reseña que la arteria testicular transmediastínica tiene un índice de resistividad significativamente mayor en los sujetos con azoospermia no obstructiva que en los controles y en sujetos oligoastenospérmicos.

En Fertil. Steril. 75:1088 - 1094, 2001, se reseña que el índice de pulsatilidad de la arteria testicular es mayor en la azoospermia obstructiva que en la no obstructiva.

En J. Urol. 163:135, 2000, se reseña que el flujo sanguíneo intratesticular y la velocidad de flujo sanguíneo son significativamente menores en los sujetos con maduración detenida de la espermatogénesis, es decir con hipoplasia de las células germinales.

Los espermatozoides se producen en los testículos y experimentan maduración post-gonadal en el epidídimo con el fin de adquirir su capacidad de fertilización.

En plasma, las proteínas de alto peso molecular y pequeñas moléculas tales como las que no tienen carnitinas facilitan la maduración de los gametos en las células competentes, funcionales.

5 L-carnitina epididimal, que procede del plasma, tiene un efecto beneficioso sobre los espermatozoides. Entra en los espermatozoides mediante difusión pasiva y se acetila solamente en los espermatozoides maduros.

La relación entre la combinación endógena de carnitinas libres y acetiladas y el porcentaje progresivo de motilidad de espermatozoides indican una función metabólica más importante relacionada con el movimiento flagelar.

10 De este modo, el principio de la motilidad de espermatozoides, en el epidídimo, es probablemente independiente del sistema de carnitina, mientras que las propiedades de energía de acetil L-carnitina son relevantes en situaciones de "crisis de energía".

15 La acumulación de carnitinas libres en el citoplasma en espermatozoides maduros tiene que ver con una forma protectora del metabolismo mitocondrial que es útil para la supervivencia de estas células aisladas.

Ya se conoce el uso de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina en combinación.

20 En la Patente Europea EP 0 973 415, se describe una composición dietética que consta de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina, que es útil para los atletas sometidos a un esfuerzo físico intenso, o para individuos asténicos.

En la solicitud de patente WO 99/17623, se describe una composición dietética que consta de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina para el tratamiento de síndrome de abstinencia de alcohol.

25 También se conoce el uso de L-carnitina y de las alcanoil L-carnitinas para el tratamiento de la infertilidad masculina.

En Drugs Exptl. Clin. Res. XXI(4): 157 - 159, 1995, se reseña que la administración de L-carnitina, en un grupo de pacientes con astenospermia idiopática, mejora la motilidad del espermatozoide e incrementa el recuento de espermatozoides en 37 de los 47 pacientes tratados.

En Dermatol. Monatschr. 169: 572 - 575, 1983, se confirman los mismos resultados.

30 En Andrologia, 26: 155 - 159, 1994, se reseña que la administración de L-carnitina en pacientes no fértiles produce una mejora significativa de tanto naturaleza cuantitativa como cualitativa en la motilidad de espermatozoides.

35 En Fertilität 4:1-4, 1988, se reseña que la terapia con L-carnitina en pacientes no fértiles conduce a un incremento en los niveles de carnitina en los espermatozoides y al mismo tiempo un incremento en la motilidad de espermatozoides y recuento de espermatozoides.

Loumbakis P., et al. (12th Congress of the European Association of Urology, Paris, 1-4 septiembre, 1996) reseñan datos preliminares que indican que la administración de L-carnitina puede tener un efecto positivo sobre la calidad del esperma.

En Acta Eur. Fertil. 23(5):221 - 224, 1992, se reseña que el uso de acetil L-carnitina en pacientes con oligoastenospermia idiopática no tiene ningún efecto sobre la densidad del esperma, pero induce un incremento progresivo en la motilidad del esperma.

En el documento US 6.090.848, se reseña que la combinación de L-carnitina y acetil L-carnitina es útil para el tratamiento de oligoastenoteratospermia.

Los compuestos conocidos mencionados anteriormente se consideran ciertamente buenos agentes terapéuticos, pero sin embargo presentan un número de inconvenientes.

De hecho, como se ha mencionado anteriormente, en Drugs Exptl. Clin. Res. XXI (4): 157 - 159, 1995, se reseña que la administración de L-carnitina a un grupo de pacientes con oligoastenoteratospermia idiopática mejora el recuento de esperma e incrementa la motilidad del esperma en 37 de 47 pacientes tratados, mientras, en Acta Eur. Fertil. 23(5): 221 - 224, 1992, se reseña que el uso de acetil L-carnitina en pacientes con oligoastenospermia idiopática no tiene ningún efecto sobre la densidad del esperma.

La combinación descrita en el documento US 6.090.848, que se considera como el mejor conocido hasta la fecha, se usó como compuesto de referencia durante el estudio de la actividad de la composición de acuerdo con la presente invención. Los resultados obtenidos, reseñados en el presente documento más adelante, confirmó la actividad de la composición descrita en el documento US 6.090.848, pero también demostraron, sorprendentemente e inesperadamente, que la combinación de acuerdo con la presente invención es más activa que la que la composición descrita en el documento US 6.090.848.

En el campo médico, todavía se percibe fuertemente la necesidad de disponibilidad de las composiciones útiles para el tratamiento de oligoastenoteratospermia, que no presenten las desventajas de los compuestos, o que mejoren los resultados obtenidos con la mejor de las composiciones conocidas actualmente en uso.

Ahora se ha encontrado que el uso de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación, ha probado ser capaz de ejercer un efecto sinérgico sorprendente en el tratamiento de todas las formas de oligoastenoteratospermia.

Un objeto de la presente invención por lo tanto es el uso de sales internas de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de una medicina para el tratamiento de oligoastenoteratospermia.

Un objeto adicional de la presente invención es el uso de sales internas de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una medicina para el tratamiento de oligospermia.

5 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de sales internas de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una medicina para el tratamiento de astenospermia.

Un objeto adicional de la presente invención es el uso de sales internas de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una medicina para el tratamiento de teratospermia.

10 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición nutricional para el tratamiento de oligoastenoteratospermia.

15 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición nutricional para el tratamiento de oligospermia.

Un objeto adicional de la presente invención es el uso de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición nutricional para el tratamiento de astenospermia.

20 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición nutricional para el tratamiento de teratospermia.

Se ha encontrado que la combinación de acuerdo con la presente invención es más activa que la combinación de L-carnitina y acetil L-carnitina mencionada anteriormente, en la mejora tanto del recuento de espermatozoides como motilidad del espermatozoides en el hombre.

25 Las L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina puede estar en cualquier forma adecuada para la administración oral o parenteral en el hombre.

30 L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina se pueden formular conjuntamente, como una mezcla, o se puede formular de manera separada (envasado de manera separada), usando procedimientos conocidos. L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina se puede administrar a un individuo o bien cuando se formula en una mezcla en envases separados.

En base a los diversos factores, tal como la concentración de los ingredientes activos o de la condición del paciente, la combinación de acuerdo con la presente invención se puede comercializar como un suplemento nutricional, o como un producto terapéutico en venta sin la necesidad de prescripción médica.

De acuerdo con la presente invención, la relación molar de L-carnitina a acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables varía entre 2,48:0,098:0,092 y 0,186:0,98:0,92.

5 Las relaciones molares alternativas incluyen las relaciones molares que varían entre 2,48:0,49:0,46 y 0,62:0,49:0,46.

Las relaciones molares alternativas incluyen las relaciones molares que varían entre 2,48:0,98:0,92 y 1,24:0,49:0,23.

10 La preparación de combinación de acuerdo con la presente invención, cuando está en forma de dosificación unitaria, contiene entre 4,0 g y 0,30 g de sal interna de L-carnitina, entre 0,20 y 2,0 g de sal interna de acetil L-carnitina y entre 0,20 g y 2,0 g de sal interna de propionil L-carnitina, o una cantidad equimolar de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 La preparación de combinación preferida, en forma de dosificación unitaria, contiene 2 g de sal interna de L-carnitina, 1 g de sal interna de acetil L-carnitina y 0,5 g de sal interna de propionil L-carnitina, o una cantidad equimolar de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Sin embargo, se ha encontrado que, aunque la dosis diaria de los ingredientes activos anteriormente mencionados que hay que administrar depende de la edad del paciente, peso y condición, usando la experiencia profesional es en general aconsejable administrar, en una sola dosis o en dosis múltiples, entre 0,3 y 4,0 g/día aprox. de L-carnitina, entre 0,20 y 2,0 g/día aprox. de acetil L-carnitina, y entre 0,20 y 2,0 g/día aprox. de propionil L-carnitina, o una cantidad equimolar de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se pueden administrar mayores dosis gracias a la extremada baja toxicidad de dichos ingredientes activos.

25 Se reseña en el presente documento un ensayo clínico llevado a cabo con el fin de determinar si o no la combinación de acuerdo con la presente invención mejora la motilidad del esperma cuando se compara con la terapia combinada con L-carnitina más acetil L-carnitina.

Los pacientes reclutados tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión/exclusión.

30 Criterios de inclusión: varones jóvenes infértiles con astenozoospermia reconocida por ser la única causa infertilidad en el período precedente de al menos dos años; los criterios de semen que se habían cumplido en al menos dos muestras eran: concentración de esperma (M/ml) entre 10 y 20, motilidad (%) >20 <40 a las 2 horas, progresión lineal rápida(%) <20 a las 2 horas. Los pacientes se sometieron a historia tomando, eco-color Doppler bilateral escrotal, examen físico, ensayos de hormona (testosterona libre y total, FSH, LH, 17 beta estradiol, 35 progesterona, prolactina), y un espermograma (WHO 1999).

Criterios de Exclusión: inflamación genital aguda, concentración de esperma <5.000.000/ ml. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado para la participación en este ensayo abierto. En todo, los pacientes examinados eran 8 pacientes con varicocele (6 grado II, 2 grado III), 12 pacientes con inflamación crónica de las glándulas sexuales, 12 pacientes con varicocele (8 grado II, 4 grado III) + inflamación crónica de las glándulas sexuales, 25 con oligoastenospermia criptogenética, 2 con hipogonadismo hipogonadotrópica, 1 con hiperprolactinemia, 4 con una historia de cirugía (criptorcidia unilateral de 3 casos, bilateral en 1 caso) y 2 con trauma testicular bilateral.

Se obtuvo semen mediante masturbación después de al menos 4 días de abstinencia sexual. Se analizaron las muestras de semen dentro de una hora de eyaculación para todos los parámetros, usando los procedimientos estándar recomendados por WHO (1987). Motilidad del esperma se estudió usando un analizador de motilidad por ordenador en al menos dos muestras.

El análisis de semen y la determinación de la motilidad se llevó a cabo antes de tratamiento con los compuestos de estudio y después de 4 meses de tratamiento con este último.

L-carnitina se administró a la dosis de 2 g/día (2 x 500 mg de comprimidos dos veces al día, después del almuerzo) durante 4 meses; acetil L-carnitina se administró a una dosis de 1 g/día durante 4 meses, mientras propionil L-carnitina se administró a la dosis de 500 mg/ día durante 4 meses.

La combinación de acuerdo con la presente invención aumenta significativamente la concentración de esperma y motilidad así como el porcentaje de espermatozoides con una progresión lineal rápida cuando se compara con el tratamiento con la combinación de L-carnitina más acetil L- carnitina, independientemente de la causa de la oligoastenoteratospermia, incluso en pacientes con anormalidades hormonales.

En esto último, la combinación de acuerdo con la invención ha permitido una reducción en la posología de fármacos de gonadotropinas y antiprolactinemia comparados con los datos reseñados en la bibliografía.

La medicina de acuerdo con la invención descrita en el presente documento se puede preparar mezclando los ingredientes activos (sal interna de L-carnitina, sal interna de acetil L-carnitina y sal interna de propionil L-carnitina o una de sus sales farmacológicamente aceptables) con excipientes adecuados para la formulación de composiciones para la administración entérica (particularmente oral) o parenteral (particularmente intramuscular o intravenosa). Los expertos en la tecnología farmacéutica son familiares con dichos excipientes.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los ingredientes activos anteriormente mencionados incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables que se preparan mediante la adición de un ácido a la sal interna de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina, y que no dan lugar a efectos secundarios no deseados o tóxicos. La formación de sales mediante la adición de un ácido se conoce bien en la tecnología bacteriana.

Los ejemplos de tales sales, aunque no exclusivamente éstos, son: cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato de ácido, citrato, citrato de ácido, citrato de magnesio, fosfato, fosfato de ácido, fumarato, fumarato de ácido, fumarato de magnesio, glicerofosfato, lactato, maleato y maleato de ácido, mucato, oxalato, oxalato de ácido, pamoato, pamoato de ácido, sulfato, sulfato de ácido, fosfato de glucosa, tartrato, tartrato de ácido, tartrato de magnesio, sulfonato de 2-amino etano, sulfonato de 2-amino etano y magnesio, sulfonato de metano, tartrato de colina, tricloroacetato y trifluoroacetato.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Uso de una combinación de sales internas de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina, o de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una medicina para el tratamiento de oligoastenoteratospermia.
- 10 **2.** Uso de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de una medicina para el tratamiento de oligospermia.
- 10 **3.** Uso de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de una medicina para el tratamiento de astenospermia.
- 15 **4.** Uso de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de una medicina para el tratamiento de teratospermia.
- 15 **5.** Uso de una combinación de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición nutricional para el tratamiento de oligoastenoteratospermia.
- 20 **6.** Uso de acuerdo con la reivindicación 5, para la preparación de una composición nutricional para el tratamiento de oligospermia.
- 25 **7.** Uso de acuerdo con la reivindicación 5, para la preparación de una composición nutricional para el tratamiento de astenospermia.
- 25 **8.** Uso de acuerdo con la reivindicación 5, para la preparación de una composición nutricional para el tratamiento de teratospermia.
- 30 **9.** Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 5 en el que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo constituido por cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato de ácido, citrato, citrato de ácido, citrato de magnesio, fosfato, fosfato de ácido, fumarato, fumarato de ácido, fumarato de magnesio, glicerofosfato, lactato, maleato y maleato de ácido, mucato, oxalato, oxalato de ácido, pamoato, pamoato de ácido, sulfato, sulfato de ácido, fosfato de glucosa, tartrato, tartrato de ácido, tartrato de magnesio, sulfonato de 2-amino etano, sulfonato de metano, tartrato de colina, tricloroacetato y trifluoroacetato.
- 35

- 10.** Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que las sales internas de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables están en una mezcla o se envasan de manera separada.
- 5 **11.** Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la relación molar de L-carnitina a acetil L- carnitina y propionil L-carnitina o de sus sales farmacéuticamente aceptables varía entre 2,48 : 0,098 : 0,092 a 0,186 : 0,98 : 0,92.
- 10 **12.** Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la relación molar de L-carnitina a acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o de sus sales farmacéuticamente aceptables varía entre 2,48 : 0,49 : 0,46 a 0,62 : 0,49 : 0,46.
- 15 **13.** Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la relación molar de L-carnitina a acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o de sus sales farmacéuticamente aceptables varía entre 2,48 : 0,98 : 0,92 a 1,24 : 0,49 : 0,23.
- 20 **14.** Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la medicina o la composición nutricional en forma de dosificación unitaria contiene sal interna de L-carnitina en cantidades que varían entre 4,0 g y 0,30 g, sal interna de acetil L-carnitina en cantidades que varían entre 0,20 y 2,0 g, y sal interna de propionil L-carnitina en cantidades que varían entre 0,20 g y 2,0 g, o cantidades equimolares de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 **15.** Uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la forma de dosificación unitaria contiene 2 g de sal interna de L-carnitina, 1 g de sal interna de acetil L-carnitina y 0,5 g de sal interna de propionil L-carnitina o cantidades equimolares de sus sales farmacéuticamente aceptables.