



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900604833
Data Deposito	18/06/1997
Data Pubblicazione	18/12/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONE RIEQUILIBRATRICE DELLE TURBE DELL'UMORE IN INDIVIDUI SANI
--

La presente invenzione riguarda la produzione di una composizione atta a controllare le turbe dell'umore in individui che non presentano alterazioni patologiche permanenti del sistema nervoso centrale (SNC), riportando a norma gli squilibri nei livelli neurotrasmettitoriali.

5 Agli effetti della presente invenzione, per "turbe dell'umore" si intendono quei disturbi che si presentano come alterazioni comportamentali di tipo depressivo o maniforme e, in particolare, quei disturbi che si presentano come oscillazioni fra stati depressivi e stati maniformi che si alternano nello stesso individuo. Secondo la presente invenzione, tali disturbi comprendono anche la
10 cosiddetta sindrome pre-mestruale.

Le variazioni normali dell'umore (melanconia, stati lievemente depressivi, angoscia oppure gioia e moderata eccitazione) costituiscono aspetti abituali della vita quotidiana e devono venir distinte dalle fluttuazioni patologiche dei disturbi affettivi.

15 Tuttavia, oscillazioni sempre più ampie negli atteggiamenti affettivi e in quella complessa serie di reazioni ed espressioni comportamentali, rivolte sia verso se stessi che verso la realtà esterna, che definiamo sinteticamente "umore", sembrano coinvolgere una popolazione sempre più vasta, costituita prevalentemente da individui giovani. Questo fenomeno sta assumendo, anche se
20 l'ampiezza di tali oscillazioni non raggiunge la soglia di rilevanza patologica, notevoli riflessi su importanti aspetti della vita familiare, di relazione ed associazione, con profonde conseguenze anche di carattere socio-economico.

La causa principale di tale fenomeno va probabilmente individuata nei profondi mutamenti dello "stile di vita" che si sono verificati particolarmente nei
25 riguardi di individui giovani in un arco di tempo relativamente breve.

Mentre da un lato per questi soggetti sono enormemente aumentate rispetto al passato, anche quale riflesso di un maggior benessere economico, le opportunità di vita associativa (dai viaggi e vacanze in zone anche molto remote alla frequentazione di manifestazioni e di ritrovi pubblici, ad esempio le discoteche, mirati ad interessare prevalentemente una popolazione di giovani), questo fenomeno comporta anche preoccupanti aspetti negativi quali l'aumentato uso di bevande a forte gradazione alcolica e il crescente diffondersi di sostanze psicoattive, di droghe leggere e pesanti.

Alla liberalizzazione dei costumi sessuali ed alla diffusione e maggior sicurezza dei metodi contraccettivi si contrappone, con il suo carico deterrente di angosce che può riflettersi negativamente sulla normale espressione della libido sia in soggetti maschili che femminili, il timore delle malattie legate alla sfera sessuale, prima fra tutte, ovviamente, l'AIDS.

Non è quindi sorprendente che strati sempre più vasti di una popolazione di individui giovani sia afflitta da disturbi del tono umorale.

Tali turbe dell'umore che tendono a cronicizzarsi, ma che escludono il precipitare di disturbi depressivi, maggiori o decisamente bibolari e ciclotimici, vengono attualmente classificate come distimia (DSM IV, 300.40) secondo la definizione fornita dall'autorevole Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) pubblicato dalla American Psychiatric Association.

In tali individui distimici che presentano ridotta funzionalità sociale a causa della cronicità dei disturbi, non certo per la gravità delle loro turbe depressive o maniformi, si associano spesso disordini delle abitudini alimentari, con inappetenza o bulimia, insonnia o ipersonnia, astenia e faticabilità, riduzione dell'autostima, della concentrazione e della capacità decisionale.

I tentativi finora effettuati di trattare le turbe dell'umore precedentemente descritte con i ben noti antidepressivi triciclici quali imipramina, nortriptilina, desipramina, amitriptilina, etc, non hanno fornito risultati soddisfacenti, mentre particolarmente nei soggetti più giovani vengono mal tollerati i loro fastidiosi
5 effetti collaterali quali sedazione, secchezza delle fauci, tremori, vertigini posturali, visione offuscata, sudorazione e costipazione.

E' stato ora trovato che la acetil L-carnitina e i suoi sali farmacologicamente accettabili costituiscono un mezzo efficace per trattare le turbe dell'umore precedentemente descritte, senza presentare sostanzialmente alcuno degli effetti
10 collaterali tipici degli antidepressivi triciclici.

Costituisce pertanto l'oggetto della presente invenzione l'uso dell'acetil L-carnitina o di un suo sale farmacologicamente accettabile per produrre una composizione atta a controllare le turbe dell'umore in individui che non presentano alterazioni patologiche permanenti del sistema nervoso centrale (SNC), riportando
15 a norma squilibri nei livelli neurotrasmettitoriali.

E' importante notare che, poiché i destinatari delle composizioni secondo l'invenzione sono dei soggetti sostanzialmente sani, non presentanti fluttuazioni di rilievo patologico dei disturbi affettivi o dell'umore, le composizioni secondo l'invenzione possono presentarsi non solo come composizioni farmaceutiche ma
20 anche, contenendo in associazione alla acetil L-carnitina altri principi attivi, integratori dietetici, vitamine, co-enzimi, sostanze minerali e simili, quali health foods, medical foods o nutraceuticals o come componenti di tali prodotti.

Le composizioni secondo l'invenzione sono formulate, per quanto riguarda la forma di presentazione, la natura della forma di dosaggio unitario, il peso e

simili in modo da favorire la somministrazione ai soggetti che ne necessitano, in una singola dose o secondo un regime di somministrazione multidoso, di 500-3000 mg/giorno di acetil L-carnitina o di una quantità molarmente equivalente di un suo sale farmacologicamente accettabile.

5 Nei casi in cui il soggetto affetto da turbe dell'umore, così come definite nell'ambito della presente invenzione, sia inoltre un soggetto bulimico e sovrappeso, (bulimia e depressione presentandosi frequentemente associate nello stesso soggetto) le composizioni comprendono vantaggiosamente, oltre alla acetil L-carnitina o suo sale farmacologicamente accettabile, una quantità efficace di 5-
10 idrossitriptofano (5-HTP).

Composizioni adatte per tali soggetti sono quelle che per forma di presentazione, tipo di forma di dosaggio unitario, peso e simili favoriscono la somministrazione a detto soggetto di 500-1500 mg/giorno di acetil L-carnitina o di una quantità molarmente equivalente di un sale farmacologicamente accettabile
15 e di 300-700 mg/giorno di 5-idrossitriptofano.

L'efficacia dell'acetil L-carnitina per il trattamento delle turbe dell'umore secondo la presente invenzione è dimostrata, fra l'altro dallo studio clinico che viene riportato di seguito.

STUDIO CLINICO

20 La selezione dei pazienti per questo studio è consistita in una selezione per esclusione, in cui il criterio anamnestico ha costituito la parte rilevante, con l'esclusione di tutti i pazienti che presentavano episodi depressivi maggiori e manifestazioni ciclotimiche inquadrabili come tali secondo i criteri del DMS IV.

Sono stati reclutati pertanto dei soggetti in cui il disturbo del tono dell'umore

era stato dominato da connotazioni disforiche per almeno 4 anni, inquadrabili come distimia (DMS IV) e personalità o temperamento ciclotimico, depressivo, irritabile secondo il DMS IV e AXIS II. Sono stati selezionati 20 pazienti, 12 maschi e 8 femmine, rispondenti ai criteri sovraesposti, di età media 26 ± 2 anni. 6
5 pazienti (maschi) avevano inoltre lamentato riduzione della libido ed episodi di impotenza mentre le 8 pazienti avevano riferito perdita della libido ed anoressia. 8 pazienti (4 maschi) avevano riferito un aumento del consumo di alcolici, senza complicanze cliniche, negli ultimi 8 mesi (consumo medio 142 ± 15 g/die), 6
10 pazienti (1 maschio) avevano riferito episodi bulimici risultanti in un aumento del peso medio di $2,1 \pm 0,5$ kg negli ultimi 6 mesi.

Ciascun paziente venne arruolato nello studio dopo 3 incontri ripetuti, alla distanza di 1 mese ciascuno, allo scopo di escludere altre concomitanti patologie o disordini secondo il DMS IV e AXIS II implicanti definiti abusi di sostanze
15 psicotrope. L'esame obiettivo neurologico, gli esami correnti di laboratorio (SMA plus), ECG, P.A., Radiografia Torace erano nella norma.

Nessun paziente era stato trattato con SSRI o triciclici nel corso dell'ultimo anno. Nel corso del mese che precedette il trattamento con acetil L-carnitina vennero sospesi tutti i trattamenti costituiti da somministrazioni di benzodiazepine durante la giornata venendo consentita soltanto l'assunzione di Lorazepan (2,5 mg)
20 alle ore 21, per tutti i pazienti. A ciascun paziente venne somministrata acetil L-carnitina 1 g p.o. in due somministrazioni (colazione, pranzo) per due mesi.

Durante i colloqui clinici vennero somministrate ai pazienti, all'entrata nello studio, al giorno 45 dall'inizio della somministrazione di acetil L-carnitina, al giorno 90 (un mese dopo l'interruzione del trattamento) le seguenti scale di

valutazione standardizzata: Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), Valutazione Globale Funzionale (o dell'Adattamento Sociale) (VGF).

Per il consumo di alcolici venne utilizzata una scala autosomministrata
 5 riportante i giorni di astinenza in percentuale sul totale ed il numero di assunzioni giornaliere di alcool, considerando come singola l'assunzione di 10 grammi, nel mese precedente il trattamento, durante i mesi di trattamento e nel mese seguente l'assunzione di acetil L-carnitina. I giorni di astinenza nei 2 mesi di assunzione di acetil L-carnitina furono 16 ± 3 , mentre nella condizione basale e nel mese dopo
 10 somministrazione furono 6 ± 2 e 8 ± 2 , rispettivamente. ($F = 13,13$, $p < 0,05$). Le assunzioni di alcool furono $6,1 \pm 2,1$ contro $7,8 \pm 1,2$ ($F = 5,27$, $p < 0,05$). Tutti i pazienti maschi riferirono la scomparsa dei sintomi di impotenza e riduzione libidica 15 giorni dopo l'inizio del trattamento con acetil L-carnitina.

La tabella mostra i rilievi ottenuti con le scale somministrate.

15 Gli esami di laboratorio effettuati al termine del trattamento risultarono nella norma; non venne identificata alcuna variazione significativa rispetto alle condizioni antecedenti al trattamento degli esami di laboratorio P.A., ECG.

I risultati dello studio clinico mostrano che la acetil L-carnitina riduce significativamente l'espressione della componente comportamentale depressiva nei
 20 soggetti affetti da disturbi distimici. La riduzione della componente depressiva costituisce il bersaglio fondamentale della farmacoterapia in questi pazienti, in quanto i diversi disturbi dell'adattamento sociale, quale la bulimica o il consumo di sostanze psicotrope, costituiscono principalmente delle componenti parassitarie dell'atteggiamento caratteriale cronico, per definizione inattaccabile dalle terapie

comunemente mirate alla risoluzione di episodi depressivi o ciclotimici maggiori.

	Basale	Giorno 45	Giorno 90	F	P
HDRS	13,9±5,3	9,1±4,8	12,8±5,4	25,2	<0,01
5 HARS	18,6±3,8	12,8±4,4	16,9±5,0	24,3	<0,05
VGF	63,4±6,6	75,3±7,9	67,7±6,8	19,8	<0,05

Le composizioni secondo l'invenzione possono essere ottenute miscelando il principio attivo (acetil L-carnitina o suo sale farmacologicamente accettabile ed, eventualmente, il 5-HTP) con opportuni eccipienti atti alla formulazione di composizioni che si prestano alla somministrazione enterale (in particolare orale) o alla somministrazione parenterale (in particolare per via intramuscolare o endovenosa). Tutti tali eccipienti sono ben noti agli esperti di tecnologia farmaceutica.

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

Esempi non limitativi di tali sali sono cloruro, bromuro, ioduro, aspartato acido, citrato acido, tartrato e tartrato acido, fosfato acido, fumarato e fumarato acido, glicerofosfato, glucosiofosfato, lattato, maleato e maleato acido, orotato, ossalato acido, solfato acido, tricloroacetato, trifluoroacetato e metansulfonato.

Vengono di seguito forniti alcuni esempi di formulazioni sotto forma di dosaggio unitario.

(a) **Formulazione per compresse**

Una compressa contiene:

Principio attivo

- Acetil L-carnitina HCl mg 590

5 (pari a 500 mg di acetil L-carnitina, sale interno)

Eccipienti

- Cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone magnesio stearato, cellula acetofalato, dietilftalato, dimeticone.

(b) **Formulazione per fiale iniettabili per via endovena**

10 Una fiala liofilizzata contiene:

Principio attivo

- acetil L-carnitina, sale interno mg 500

Eccipienti

- mannitolo

15 Una fiala solvente contiene:

- acqua per prep. iniett. q.b. a ml 5

(c) **Formulazione per bustine**

Una bustina contiene:

Principio attivo

- 20 - acetil L-carnitina HCl mg 590

(pari a 500 mg di acetil L-carnitina, sale interno)

Eccipienti

- silice precipitata, saccarina sodica, idrossipropilcellulosa, sodio bicarbonato, acqua tonica (1 x 1000), mannitolo.

(d) **Formulazione per soluzione estemporanea**

Un flacone da g 12,316 contiene:

Principio attivo

- acetil L-carnitina HCl g 12,0

5 (pari a base 10,17 g)

Eccipienti

- p-idrossibenzoato di metile, p-idrossibenzoato di propile,
polivilpirrolidone.

10 (e) **Formulazione per capsule (acetil L-carnitina+5-HTP)**

Principi attivi

- acetil L-carnitina, sale interno 250 mg

- 5-HTP 250 mg

Eccipienti

15 - amido 20 mg

- mannitolo 30 mg

- magnesio stearato 3 mg

18 GIU. 1997

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE s.p.a.
Viale Shakespeare, 47.
00144-ROMA

RIVENDICAZIONI

1. Uso dell'acetil L-carnitina e dei suoi sali farmacologicamente accettabili per
produrre una composizione atta a controllare le turbe dell'umore in un
5 individuo non presentante alterazioni patologiche permanenti del SNC,
riportando a norma gli squilibri nei livelli neurotrasmettitoriali.
2. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui le turbe dell'umore si presentano
come alterazioni comportamentali di tipo depressivo o maniforme.
- 10 3. Uso secondo la rivendicazione 2, in cui le turbe dell'umore si presentano
come stati depressivi che si alternano a stati maniformi nello stesso individuo.
4. Uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti per produrre una
15 composizione adatta alla somministrazione a detto individuo, in una singola
dose o secondo un regime di somministrazione multidose, di 500-3000
mg/giorno di acetil L-carnitina o di una quantità molarmente equivalente di
un suo sale farmacologicamente accettabile.
- 20 5. Uso dell'acetil L-carnitina o suo sale farmacologicamente accettabile secondo
la rivendicazione 1 in associazione a 5-idrossitriptofano, in cui detto
individuo è inoltre un soggetto bulimico e sovrappeso.

6. Uso secondo la rivendicazione 5 in modo che la composizione sia adatta alla somministrazione a detto soggetto di 500-1500 mg/giorno di acetil L-carnitina o di una quantità molarmente equivalente di un sale farmacologicamente accettabile e di 300-700 mg/giorno di 5-idrossitriptofano.

5

7. Uso secondo un qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui il sale farmacologicamente accettabile della acetil L-carnitina è scelto nel gruppo consistente di acetil L-carnitina cloruro, bromuro, ioduro, aspartato acido, citrato acido, tartrato e tartrato acido, fosfato acido, fumarato e fumarato acido, glicerofosfato, glucosiofosfato, lattato, maleato e maleato acido, orotato, ossalato acido, solfato acido, tricloroacetato, trifluoroacetato e metansulfonato.

10

18 GIU. 1997

SIGMA/TAU
IND. FARM. RIUNITE s.p.a.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA