



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101993900310456
Data Deposito	06/07/1993
Data Pubblicazione	06/01/1995

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

IMPIEGO DI L-CARNITINA O ACIL L-CARNITINE E VALPROATO NEL TRATTAMENTO DEI DISORDINI CONVULSIVI

Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

"Impiego di L-carnitina o acil L-carnitine e valproato nel trattamento dei disordini convulsivi".

a nome: SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

5 a: Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

di nazionalità italiana.

RM93 A 000441

Inventore: Claudio CAVAZZA

Depositato il 6 luglio 1993 n.

10 =°=°=°=°=°=°=°=°=°=

La presente invenzione riguarda un nuovo uso terapeutico della L-carnitina, di alcune acil L-carnitine e dei loro sali farmacologicamente accettabili nel trattamento dei disordini convulsivi (o epilessia).

15 Più precisamente, la presente invenzione riguarda l'uso coordinato di L-carnitina o acil L-carnitina o loro sali farmacologicamente accettabili e di valproato (cioè di un sale farmacologicamente accettabile dell'acido valproico, quale ad esempio il valproato di sodio o di magnesio) per ridurre la frequenza
20 degli attacchi convulsivi in soggetti affetti da epilessia.

Nell'ambito della presente invenzione per "uso coordinato" dei composti anzidetti si intende indifferentemente sia la cosomministrazione, cioè la somministrazione sostanzialmente simultanea, di L-carnitina o acil L-carnitina o loro sale
25 farmacologicamente accettabile e di valproato, quali principi attivi,

sia la somministrazione di una composizione di associazione contenente in miscela i predetti principi attivi, oltre ad eventuali opportuni eccipienti.

La co-somministrazione di L-carnitina e valproato a soggetti
5 affetti da epilessia, particolarmente a bambini epilettici, è stata già descritta, sebbene per conseguire un effetto terapeutico totalmente diverso da quello che caratterizza la presente invenzione. Tale uso noto non lascia in alcun modo prevedere la nuova utilizzazione oggetto della presente invenzione.

10 Il valproato è un farmaco antiepilettico estremamente efficace, tuttavia il suo uso è limitato dalla sua epatotossicità che può essere fatale. Il valproato interferisce con il metabolismo della carnitina ed è da ciò che deriva la tossicità del valproato.

La carnitina svolge, come noto, due essenziali funzioni
15 fisiologiche.

La prima consiste nel trasportare attraverso la membrana mitocondriale interna gli acidi grassi a lunga catena nella matrice del mitocondrio dove avviene la loro beta-ossidazione.

La seconda consiste nella regolazione del rapporto
20 intramitocondriale fra acilCoA e CoA libero. L'acil carnitina transferasi situata sulla superficie interna della membrana mitocondriale interna favorisce la combinazione di acilCoA e carnitina con formazione di acilcarnitine che vengono allontanate dal mitocondrio. Questa stessa reazione libera e rende disponibile CoA
25 all'interno del mitocondrio. Questa funzione della carnitina è

essenziale poiché essa consente di allontanare dal mitocondrio quantità in eccesso (e potenzialmente tossiche) di acidi grassi a catena corta e media e mantenere all'interno del mitocondrio una quantità di CoA sufficiente a sostenere il metabolismo energetico delle cellule.

La carenza tissutale (mitochondriale) di carnitina compromette il metabolismo energetico limitando la beta-ossidazione degli acidi grassi a lunga catena, consentendo l'accumulo di acilCoA nel mitocondrio e riducendo così la quantità di CoA libero disponibile.

Ciò compromette l'attività di quei tessuti ed organi, come quello muscolare e il cervello, che sono maggiormente dipendenti dal metabolismo energetico mitocondriale, provocando l'insorgenza dei sintomi e segni dell'encefalopatia e/o miopia.

Anche una disfunzione epatica può verificarsi in conseguenza di un ridotto metabolismo mitocondriale nel fegato e della liberazione nella circolazione sanguigna di metaboliti epatotossici.

Carenze anche gravi di carnitina possono presentarsi in pazienti affetti da epilessia per più cause. Le principali di queste sono difetti metabolici di origine genetica, carenze nutritive e l'assunzione di farmaci antiepilettici. Fra questi, il valproato esercita un potente effetto sul metabolismo legato alla carnitina. Infatti, l'acido valproico (acido 2-propilpentanoico), un acido grasso a catena corta, si combina nei mitocondri con la carnitina formando valproilcarnitina che viene quindi trasportata fuori dai mitocondri ed escreta nell'urina.

Nel 1982, Othani et al (Othani et al., Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproate therapy, J. Pediatr. 1982; 101: 782-785) furono i primi a rilevare carenze di carnitina in pazienti cui veniva somministrato valproato.

5 Già nel 1981, Haas et al (Haas R. et al., Inhibitory effects of sodium valproate on oxidative phosphorylation, Neurology 1981; 31: 1473-1476) avevano mostrato la tossicità del valproato nei riguardi di mitocondri di fegato di ratto in vitro, successivamente provata anche in vivo (Sugimoto et al, Hepatotoxicity in rat following administration of valproic acid: effect of L-carnitine supplementation, Epilepsia 1987; 28:373-377).

Inoltre, il valproato può inibire la beta ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a lunga catena mediante due meccanismi. Il primo è la formazione di valproil-CoA che sequestra il CoA libero diminuendone la disponibilità per il metabolismo degli acidi grassi. Il secondo, ancora più importante, è l'inibizione degli enzimi coinvolti nella beta-ossidazione da parte di certi metaboliti del valproato, particolarmente il 4-en valproato.

20 E' stato inoltre trovato che la somministrazione di più farmaci antiepilettici aumenta il rischio di effetti epatotossici, particolarmente nei bambini.

Per tali motivi, alcuni autori (si veda ad esempio David L. Coulter, Prevention of hepatotoxicity recurrence with valproate monotherapy and carnitine, [abstract] Ann. Neurol. 1988, 24: 301) hanno proposto 25 un protocollo clinico che prevede un trattamento antiepilettico

monoterapeutico con solo valproato e contemporanea somministrazione di carnitina. Questo autore conclude: "These results suggest that children with previous hepatotoxic reactions to valproate may tolerate the drug without recurrence of hepatotoxicity when this protocol is used. Valproate monotherapy with carnitine supplementation could allow more children to benefit from this drug".

Si è ora trovato che l'uso coordinato di L-carnitina, o di una acil L-carnitina in cui l'acile ha 2-8, preferibilmente 2-6, atomi di carbonio o dei loro sali farmacologicamente accettabili e di un sale farmacologicamente accettabile dell'acido valproico riduce drammaticamente la frequenza degli attacchi convulsivi in soggetti affetti da epilessia. Tale importante effetto terapeutico non è in alcun modo prevedibile in base al precedentemente discusso effetto della carnitina nel ridurre l'epatotossicità del valproato.

La presente invenzione riguarda pertanto l'uso di carnitina, o acil L-carnitina in cui l'acile ha 2-8, preferibilmente 2-6, atomi di carbonio o loro sali farmacologicamente accettabili e di un sale farmacologicamente accettabile dell'acido valproico per produrre un farmaco per ridurre la frequenza degli attacchi convulsivi in soggetti affetti da epilessia.

Preferibilmente l'acil L-carnitina è scelta fra acetil, propionil, butirril, valeril e isovaleril L-carnitina.

Il sale farmacologicamente accettabile della L-carnitina o della acil L-carnitina è scelto fra cloruro, bromuro, orotato, aspartato

acido, citrato acido, fosfato acido, fumarato e fumarato acido, lattato, maleato e maleato acido, ossalato acido, sulfato acido, glucosio fosfato, tartrato e tartrato acido. Fra i sali farmacologicamente accettabili vanno ovviamente compresi i rispettivi sali interni.

5 Esempi di sali farmacologicamente accettabili dell'acido valproico sono il valproato di sodio e il valproato di magnesio.

Costituisce inoltre oggetto della presente invenzione una composizione farmaceutica per diminuire la frequenza degli attacchi convulsivi in soggetti epilettici, comprendente come principi attivi 10 L-carnitina, una acil L-carnitina in cui l'acile, lineare o ramificato, ha 2-8, preferibilmente 2-6, atomi di carbonio o un loro sale farmacologicamente accettabile e un sale farmacologicamente accettabile dell'acido valproico.

Esempi preferiti di acilcarnitine, sali farmacologicamente 15 accettabili della L-carnitina o delle acilcarnitine e di sali dell'acido valproico sono quelli precedentemente menzionati.

Una opportuna composizione farmaceutica in forma di dosaggio unitario comprende da circa 0,3 a circa 0,5 g di L-carnitina o una quantità equivalente di acil L-carnitina o loro sale 20 farmacologicamente accettabile e da circa 0,2 a circa 0,5 g di valproato di sodio o valproato di magnesio.

L'efficacia dell'uso di L-carnitina (o acil L-carnitina) e valproato è stato confermato da diversi studi clinici. Uno di questi è dettagliatamente descritto di seguito.

STUDIO CLINICO

Allo studio vennero ammessi 45 pazienti, 20 di sesso femminile e 25 maschile, di età media $24,5 \pm 8,48$ anni.

I pazienti presentavano i seguenti tipi di convulsioni:

5 - generalizzate tonico-cloniche;

- semplici parziali;

- parziali complesse;

- assenze;

- atoniche;

10 - toniche;

- Lennox Gastaux.

Alcuni pazienti presentavano più di un tipo di convulsioni.

Tutti i pazienti furono trattati per almeno 6 mesi con valproato da solo.

15 Successivamente, al valproato venne aggiunta la carnitina per un periodo di oltre 1 anno .

A vari tempi venne valutata l'attività della carnitina su alcuni parametri in confronto al periodo di pretrattamento (solo valproato, non carnitina). I tempi stabiliti per i controlli furono: dall'inizio del trattamento con carnitina fino alla fine del sesto mese, dal sesto mese al 12 mese, oltre il dodicesimo mese. Il rilievo dei parametri venne effettuato necessariamente non a data fissa, bensì nei periodi intervallari 0-6 mesi, 6-12 mesi, oltre 12 mesi, allo scopo di valutare la frequenza delle crisi epilettiche in un periodo sufficientemente lungo.

Frequenza delle crisi epilettiche:

Dopo il trattamento con carnitina le crisi epilettiche diminuirono significativamente in maniera progressiva e costante rispetto al periodo pretrattamento.

5 Confronto tra periodo pretrattamento e periodo oltre i 12 mesi
 $p<0,001$.

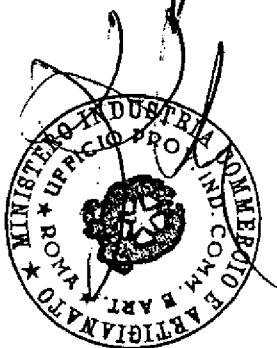
Periodo primi 6 mesi di trattamento verso periodo oltre i 12 mesi $p=0,0001$.

Periodo tra i 6 mesi e 12 mesi di trattamento verso periodo
10 oltre i 12 mesi $p=0,0001$.

L'effetto fu più rilevante dopo i primi 6 mesi di trattamento e continuò ad aumentare dopo il primo anno di trattamento. L'effetto risultò indipendente dalla posologia e dai livelli ematici di valproato.

6 LUG. 1993

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



RIVENDICAZIONI

1. Uso di L-carnitina, o acil L-carnitina in cui l'acile ha 2-8, preferibilmente 2-6, atomi di carbonio o loro sali farmacologicamente accettabili e di un sale farmacologicamente accettabile dell'acido valproico per ridurre la frequenza degli attacchi convulsivi in soggetti affetti da epilessia.
5
2. Uso di L-carnitina, o acil L-carnitina in cui l'acile ha 2-8, preferibilmente 2-6, atomi di carbonio o loro sali farmacologicamente accettabili e di un sale farmacologicamente accettabile dell'acido valproico per produrre un farmaco per ridurre la frequenza degli attacchi convulsivi in soggetti affetti da epilessia.
10
3. Uso secondo le rivendicazioni 1 o 2 in cui l'acil L-carnitina è scelta fra acetil, propionil, butirril, valeril e isovaleril L-carnitina.
4. Uso secondo le rivendicazioni 1, 2 o 3 in cui il sale farmacologicamente accettabile della L-carnitina o della acil L-carnitina è scelto fra sale interno, cloruro, bromuro, orotato, aspartato acido, citrato acido, fosfato acido, fumarato e fumarato acido, lattato, maleato e maleato acido, ossalato acido, sulfato acido, glucosio fosfato, tartrato e tartrato acido.
20
5. Uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui il sale farmacologicamente accettabile dell'acido valproico è scelto fra valproato di sodio e valproato di magnesio.
6. Composizione farmaceutica per diminuire la frequenza degli attacchi convulsivi in soggetti epilettici, comprendente come
25

principi attivi L-carnitina, una acil L-carnitina in cui l'acile, lineare o ramificato, ha 2-8, preferibilmente 2-6, atomi di carbonio o un loro sale farmacologicamente accettabile e un sale farmacologicamente accettabile dell'acido valproico.

- 5 7. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 6 in cui l'acil L-carnitina è scelta fra acetil, propionil, butirril, valeril e isovaleril L-carnitina e il sale farmacologicamente accettabile dell'acido valproico è scelto fra valproato di sodio e valproato di magnesio.
- 10 8. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 6 o 7 in forma di dosaggio unitario comprendente da circa 0,3 a circa 0,5 g di L-carnitina o una quantità equivalente di acil L-carnitina o loro sale farmacologicamente accettabile e da circa 0,2 a circa 0,5 g di valproato di sodio o valproato di magnesio.

15

6 LUG. 1993

SIGMA TAU
IND. FARM. R. UNITE s.p.a.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

