



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 339 265**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/205** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/4418** (2006.01)

**A61K 31/191** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61P 15/10** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05798477 .5**

(96) Fecha de presentación : **19.10.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1811988**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

(54) Título: **Uso de acetil L-carnitina en combinación con propionil L-carnitina y sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil.**

(30) Prioridad: **11.11.2004 IT RM04A0561**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.05.2010**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.05.2010**

(73) Titular/es: **SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.**  
**Viale Shakespeare 47**  
**00144 Roma, IT**

(72) Inventor/es: **Koverech, Aleardo y**  
**Cavallini, Giorgio**

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

**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

Uso de acetil L-carnitina en combinación con propionil L-carnitina y sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil.

La presente invención se refiere al uso de acetil L-carnitina y sildenafil para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil (ED) secundaria para todos aquellos estados en los que hay una lesión yatrógena de la pelvis menor en cuyo interior transcurren los paquetes neurovasculares del pene.

La lesión en la pelvis menor en cuyo interior transcurren los paquetes neurovasculares del pene puede producirse, por ejemplo, por prostatectomía retropúbica radical (rrp) sin preservación bilateral de los paquetes neurovasculares, por prostatectomía retropúbica radical con preservación neurobilateral (bnsrrp); por radiación para el cáncer de próstata; o por cirugía rectal.

El porcentaje de pacientes con disfunción eréctil secundaria para la prostatectomía retropúbica radical para el cáncer es aproximadamente del 100% sin preservación neurobilateral y aproximadamente del 50% después de bnsrrp.

La disfunción eréctil secundaria por bnsrrp se debe a la transección de las arterias pudendas accesorias que funcionan como arterias cavernosas principales o es debido a una protección incompleta de los nervios.

La inyección intracavernosa temprana de alprostadil potencia significativamente la restauración de la función eréctil después de bnsrrp. El uso de inhibidores selectivos de 5-fosfodiesterasa se ha introducido recientemente para la terapia de la disfunción eréctil secundaria por rrp o bnsrrp.

Vardenafil, tadalafil y sildenafil (Urology 2000; 55: 241-245) permiten la recuperación de la función sexual aproximadamente en el 15% de los pacientes sometidos a rrp o aproximadamente en el 45% de los pacientes sometidos a bnsrrp.

En el campo médico ya se conoce el uso de acetil L-carnitina y propionil L-carnitina.

El documento WO03047563 describe el uso de propionil L-carnitina, en solitario o en combinación con sildenafil, para el tratamiento de la disfunción eréctil.

El documento EP0539336 describe el uso de L-carnitina y algunas alcanoil L-carnitinas para el tratamiento de oligoastenospermia idiopática.

El documento US 5.863.940 describe el uso de L-carnitina en combinación con acetil L-carnitina para el tratamiento de oligoastenospermia idiopática.

El documento WO03084526 describe el uso combinado de L-carnitina, acetil L-carnitina y propionil L-carnitina para el tratamiento de oligoastenospermia.

El documento US 6.653.349 describe el uso de acetil L-carnitina en combinación con propionil L-carnitina para el tratamiento de disfunciones renales.

El documento WO 2004/054567 describe el uso de acetil L-carnitina y propionil L-carnitina para el tratamiento de la disfunción eréctil causada por el envejecimiento como alternativa a la terapia de reemplazo con testosterona.

Numerosas patentes y publicaciones describen también el uso de acetil L-carnitina y propionil L-carnitina con fines terapéuticos y/o nutricionales, pero ningún documento citado anteriormente describe estos compuestos como agentes útiles para potenciar la eficacia, por ejemplo, de sildenafil en el tratamiento de la disfunción eréctil secundaria para todos aquellos estados en los que hay insuficiencia o lesión yatrógena de la pelvis menor en cuyo interior transcurren los paquetes neurovasculares del pene.

También se conocen otros compuestos útiles para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Por ejemplo, en Int. Urol. Nephrol 2001; 32 (3), 403-7 se describe el uso de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Los primeros datos se presentaron en el documento *Salute Europa* con fecha del 06/11/2001, publicado en el *British Journal of Urology*, respecto a la experimentación en Italia y Europa con apomorfina sublingual para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Numerosas publicaciones describen también el uso de compuestos útiles para el tratamiento de la disfunción eréctil, ninguna de ellas describe el uso de acetil L-carnitina y propionil L-carnitina como agentes útiles para potenciar la eficacia de sildenafil en el tratamiento de disfunción eréctil de acuerdo con la presente invención.

Los fármacos conocidos que son útiles para el tratamiento de E.D. no están exentos de inconvenientes.

Por ejemplo, en Eur. Urol. 2001 Aug; 40 (2): 176-80 se publica que no todos los pacientes responden al tratamiento con sildenafil.

En *Salute Europa* con fecha del 06/11/2001 se publica que no todos los pacientes responden al tratamiento con apomorfin.

En Hosp. Med. 1998 octubre; 59 (10): 777 y en Br. J. Urol. 1996 Oct; 78(4): 628-31 se publica que la administración de prostaglandina E1 y papaverina, respectivamente, se realiza por vía intracavernosa y se conoce bien el malestar que causa dicha administración.

Por lo tanto, se percibe una gran necesidad de disponer de nuevos fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil secundaria por lesión yatrógena que no presente los inconvenientes de los fármacos conocidos mencionados anteriormente.

Actualmente se ha encontrado que el uso de acetil L-carnitina en combinación con propionil L-carnitina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, potencia la eficacia de fármacos conocidos que son útiles para el tratamiento de la disfunción eréctil secundaria para todos aquellos estados en las que hay insuficiencia o lesión yatrógena de la pelvis menor en cuyo interior transcurren los paquetes neurovasculares del pene.

Una sal de acetil L-carnitina y propionil L-carnitina farmacéuticamente aceptable significa cualquier sal preparada por la adición de un ácido a la sal interna de la acetil L-carnitina o propionil L-carnitina, y que no produzca efectos tóxicos o secundarios indeseados. La formación de sales por la adición de ácidos es una práctica bien conocida en la tecnología farmacéutica.

Ejemplos no limitativos de estas sales 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, glicero-fosfato, 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, 2-amino etanosulfonato, 2-amino etanosulfonato de magnesio, metanosulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato y trifluoroacetato.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es la combinación de acetil L-carnitina, propionil L-carnitina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más fármacos útiles para tratamiento de la disfunción eréctil. Ejemplos no limitativos de dichos fármacos útiles para el tratamiento de la disfunción eréctil son: sildenafil, vardenafil, tadalafil apomorfin, prostaglandina E1, fentolamina y papaverina, en sus diversas preparaciones farmacéuticas.

Un objeto adicional de la presente invención consiste en composiciones farmacéuticas y/o dietéticas que contienen como su ingrediente activo acetil L-carnitina, propionil L-carnitina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más de dichos fármacos útiles para el tratamiento de la disfunción eréctil y al menos un excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Un objeto adicional de la presente invención es el uso de acetil L-carnitina y propionil L-carnitina, en solitario o en combinación con uno o más de dichos fármacos útiles, para la preparación de un medicamento y/o producto dietético para el tratamiento de la disfunción eréctil secundaria de todos aquellos estados en los que hay insuficiencia, lesión yatrógena o trauma de la pelvis menor en cuyo interior transcurren los paquetes neurovasculares del pene, en el que dicha lesión se produce, por ejemplo, por prostatectomía retropúbica radical sin preservación bilateral de los paquetes neurovasculares; por prostatectomía retropúbica radical con preservación neurobilateral; por radiación para el cáncer de próstata; o por cirugía rectal.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

#### Ejemplo 1

Para evaluar la actividad de la combinación de acuerdo con la invención para el tratamiento de la disfunción eréctil, se realizó un estudio clínico controlado con placebo en doble ciego, aleatorizado.

Los pacientes que participaron en el estudio tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- disfunción eréctil secundaria por prostatectomía retropúbica radical, con o sin preservación bilateral de los paquetes neurovasculares, en pacientes a los que se les había realizado prostatectomía al menos 6 meses pero menos de 2 años antes de participar en el estudio clínico;
- función eréctil completa antes de la prostatectomía (esta información tuvo que confirmarse con el cónyuge o documentarse en los archivos del hospital del paciente);
- no estar en tratamiento médico para el cáncer de próstata;
- no estar en tratamiento para disfunción eréctil antes o después de la prostatectomía;
- valores sin antígenos prostáticos y totales normales;

## ES 2 339 265 T3

- participación en una relación heterosexual durante al menos 6 meses antes de la cirugía.

Los pacientes que presentan las siguientes características no se incluyeron en el estudio:

- desequilibrio hormonal;
- pacientes que ingieren fármacos que interaccionan significativamente con los compuestos del estudio;
- episodios de isquemia cerebral o cardíaca durante los 6 meses anteriores;
- consumo excesivo de alcohol o tabaco;
- enfermedad hepática crónica;
- función hepática anómala (alteraciones aspartato y alanina transaminasa);
- diabetes;
- hipertensión e hipotensión descompensadas;
- cáncer de próstata.

Los pacientes incluidos en el estudio se dividieron en dos grupos principales en base a si se habían sometido o no a cirugía con preservación neurobilateral (rrp y bnsrrp).

Estos dos grupos se subdividieron adicionalmente en los siguientes subconjuntos:

- a) placebo;
- b) sildenafil 100 mg;
- c) sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2 g + acetil L-carnitina 2 g;
- d) propionil L-carnitina 2 g;
- e) acetil L-carnitina 2 g.
- f) propionil L-carnitina 2 g + acetil L-carnitina 2 g;
- g) sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2 g;
- h) sildenafil 100 mg + acetil L-carnitina 2 g.

Las carnitinas (acetil L-carnitina y propionil L-carnitina) se administraron por vía oral dos veces al día (1 g x 2/día).

Sildenafil se administró (según sea necesario) y se tomó 1 a 2 horas antes de la relación sexual a una dosis de 100 mg.

En lugar de acetil L-carnitina y/o propionil L-carnitina y/o sildenafil se administró placebo. Después de un tratamiento de 4 meses se analizaron las siguientes variables:

1. función eréctil (evaluada por puntuaciones “NEF-15”: IIEF = Índice Internacional de Función Eréctil);
2. satisfacción con la relación sexual (IIEF-15);
3. orgasmo (IIEF-15);
4. bienestar sexual general (IIEF-15);
5. registro de tumescencia peneal nocturna (NPT) [evaluada con RigiScan (Dacomed-Minnesota). Se consideró “erección completa” un valor >70% de aumento en la rigidez en comparación con el valor inicial en la base del pene y un valor >60% en el extremo superior del pene, un valor >2 cm de aumento de circunferencia en el extremo superior del pene y un valor >3 cm en la base. La duración total (minutos) del período de registro se ensayó durante 3 noches.

Los resultados obtenidos, evaluados estadísticamente usando el ensayo ANOVA, se proporcionan en las siguientes tablas a continuación.

# ES 2 339 265 T3

TABLA 1

Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical con preservación neurobilateral (bnsrrp).			
<b>Función eréctil</b>			
<b>Puntuación IIEF 15</b>			
		media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente</i> sildenafil después de la terapia)
Placebo	Antes de la terapia	11,3 $\pm$ 3,6	-
	Después de la terapia	11,7 $\pm$ 3,7	-
Sildenafil 100 mg	Antes de la terapia	11,9 $\pm$ 4,0	-
	Después de la terapia	21,7 $\pm$ 6,8	-
Sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	12,5 $\pm$ 5,4	-
	Después de la terapia	27,3 $\pm$ 4,6	0,05
Propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	12,2 $\pm$ 3,9	-
	Después de la terapia	18,1 $\pm$ 3,2	NS
Acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	11,3 $\pm$ 3,8	-
	Después de la terapia	17,2 $\pm$ 3,5	NS
Propionil L-carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	11,6 $\pm$ 3,2	-
	Después de la terapia	24,3 $\pm$ 2,6	NS
Sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	11,7 $\pm$ 3,3	-
	Después de la terapia	24,1 $\pm$ 2,0	NS
Sildenafil 100 mg + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	11,9 $\pm$ 3,6	-
	Después de la terapia	23,0 $\pm$ 2,0	NS

# ES 2 339 265 T3

TABLA 2

5	Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical con preservación neurobilateral (bnsrrp).			
	<b>Satisfacción con la relación sexual</b>			
10	<b>Puntuación IIEF 15</b>			
			media ± desviación estándar	p< ( <i>frente sildenafil después de la terapia</i> )
15	Placebo	Antes de la terapia	3,2 ± 1,1	-
20		Después de la terapia	3,1 ± 0,6	-
	Sildenafil 100 mg	Antes de la terapia	3,1 ± 1,1	-
25		Después de la terapia	4,8 ± 2,5	-
30	Sildenafil 100 mg + propionil L- carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	3,0 ± 1,4	-
		Después de la terapia	8,9 ± 4,7	0,01
35	Propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	3,2 ± 1,2	-
40		Después de la terapia	3,9 ± 1,1	NS
45	Acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	3,1 ± 1,1	-
		Después de la terapia	4,0 ± 1,1	NS
50	Propionil L-carnitina 2g + acetil L- carnitina 2g	Antes de la terapia	3,2 ± 1,3	-
		Después de la terapia	6,1 ± 2,1	NS
55	Sildenafil 100 mg + propionil L- carnitina 2g	Antes de la terapia	3,2 ± 1,3	-
60		Después de la terapia	6,3 ± 1,6	NS
65	Sildenafil 100 mg + acetil L- carnitina 2g	Antes de la terapia	3,2 ± 1,3	-
		Después de la terapia	6,2 ± 1,1	NS

Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical con preservación neurobilateral (bnsrrp).			
<b>Satisfacción con la relación sexual</b>			
<b>Puntuación IIEF 15</b>			
		media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente</i> sildenafil después de la terapia)
terapia			

TABLA 3

Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical con preservación neurobilateral (bnsrrp).			
<b>Orgasmo</b>			
<b>Puntuación IIEF 15</b>			
		media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente</i> sildenafil Después de la terapia)
Placebo	Antes de la terapia	3,1 $\pm$ 0,8	-
	Después de la terapia	3,0 $\pm$ 0,6	-
Sildenafil 100 mg	Antes de la terapia	3,0 $\pm$ 0,9	-
	Después de la terapia	5,9 $\pm$ 2,9	-
Sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	3,0 $\pm$ 1,0	-
	Después de la terapia	8,8 $\pm$ 2,6	0,01
Propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	3,0 $\pm$ 1,1	-
	Después de la terapia	4,1 $\pm$ 1,1	NS

## ES 2 339 265 T3

5	Acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	$3,2 \pm 1,1$	-
		Después de la terapia	$4,0 \pm 0,9$	NS
10	Propionil L-carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	$2,9 \pm 0,9$	-
		Después de la terapia	$6,5 \pm 1,1$	NS
15	Sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	$3,1 \pm 1,0$	-
		Después de la terapia	$6,4 \pm 1,1$	NS
20	Sildenafil 100 mg + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	$3,0 \pm 1,1$	-
		Después de la terapia	$6,3 \pm 1,2$	NS

TABLA 4

Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical con preservación neurobilateral (bnsrrp).			
Bienestar sexual general			
Puntuación IIEF 15			
		media ± desviación estándar	p< ( <i>frente</i> sildenafil Después de la terapia)
Placebo	Antes de la terapia	3,3 ± 0,9	-
	Después de la terapia	2,8 ± 0,7	-
Sildenafil 100 mg	Antes de la terapia	2,7 ± 1,0	-
	Después de la terapia	5,4 ± 2,7	-



Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical con preservación neurobilateral (bnsrrp).			
<b>Bienestar sexual general</b>			
<b>Puntuación IIEF 15</b>			
		media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente</i> sildenafil Después de la terapia)
Sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	2,8 $\pm$ 0,7	-
	Después de la terapia	8,6 $\pm$ 2,0	0,01
Propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	2,9 $\pm$ 1,6	-
	Después de la terapia	4,1 $\pm$ 0,9	NS
Acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	2,9 $\pm$ 1,0	-
	Después de la terapia	3,9 $\pm$ 1,1	NS
Propionil L-carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	2,8 $\pm$ 1,1	-
	Después de la terapia	6,4 $\pm$ 1,2	NS
Sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	2,8 $\pm$ 0,8	-
	Después de la terapia	3,9 $\pm$ 0,9	NS
Sildenafil 100 mg + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	2,9 $\pm$ 1,2	-
	Después de la terapia	3,9 $\pm$ 0,8	NS

# ES 2 339 265 T3

TABLA 5

Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical con preservación neurobilateral (bnsrrp).			
<b>Registro de tumescencia peneal nocturna (NPT)</b>			
<b>Minutos</b>			
		media ± desviación estándar	p< ( <i>frente sildenafil después de la terapia</i> )
Placebo	Antes de la terapia	74,3 ± 12,6	-
	Después de la terapia	69,6 ± 18,0	-
Sildenafil 100 mg	Antes de la terapia	70,4 ± 13,2	-
	Después de la terapia	85,9 ± 14,3	-
Sildenafil 100 mg + propionil L- carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	69,5 ± 11,4	-
	Después de la terapia	110,3 ± 21,3	0,01
Propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	68,2 ± 13,5	-
	Después de la terapia	77,1 ± 16,1	NS
Acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	70,8 ± 14,9	-
	Después de la terapia	79,0 ± 12,3	NS
Propionil L-carnitina 2g + acetil L- carnitina 2g	Antes de la terapia	66,5 ± 14,8	-
	Después de la terapia	101,1 ± 13,0	0,01
Sildenafil 100 mg + propionil L-	Antes de la	72,5 ± 14,3	-

Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical con preservación neurobilateral (bnsrrp).			
<b>Registro de tumescencia peneal nocturna (NPT)</b>			
<b>Minutos</b>			
		media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente</i> sildenafil después de la terapia)
carnitina 2g	terapia		
	Después de la terapia	93,1 $\pm$ 14,8	NS
Sildenafil 100 mg + acetil L- carnitina 2g	Antes de la terapia	71,4 $\pm$ 12,7	-
	Después de la terapia	91,2 $\pm$ 12,7	NS

TABLA 6

Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical (rrp) sin preservación bilateral de los paquetes neurovasculares			
<b>Función eréctil</b>			
<b>Puntuación IIEF 15</b>			
		media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente</i> sildenafil después de la terapia)
Placebo	Antes de la terapia	3,5 $\pm$ 1,3	-
	Después de la terapia	3,4 $\pm$ 2,6	-
Sildenafil 100 mg	Antes de la terapia	3,8 $\pm$ 2,9	-
	Después de la terapia	9,2 $\pm$ 1,9	-
Sildenafil 100 mg + propionil L- carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	2,9 $\pm$ 1,0	-
	Después de la	14,1 $\pm$ 4,9	0,01

Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical (rrp) sin preservación bilateral de los paquetes neurovasculares

Función eréctil			
Puntuación IIEF 15			
		media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente sildenafil</i> después de la terapia)
	terapia		
Propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	3,3 $\pm$ 1,1	-
	Después de la terapia	4,0 $\pm$ 1,1	NS
Acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	3,2 $\pm$ 1,1	-
	Después de la terapia	4,1 $\pm$ 1,0	NS
Propionil L-carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	3,2 $\pm$ 1,0	-
	Después de la terapia	10,2 $\pm$ 1,1	NS
Sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	3,4 $\pm$ 1,1	-
	Después de la terapia	10,1 $\pm$ 1,1	NS
Sildenafil 100 mg + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	3,4 $\pm$ 1,2	-
	Después de la terapia	10,3 $\pm$ 1,1	NS

# ES 2 339 265 T3

TABLA 7

Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical (rrp) sin preservación bilateral de los paquetes neurovasculares			
<b>Satisfacción con la relación sexual</b>			
<b>Puntuación IIEF 15</b>			
		media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente sildenafil después de la terapia</i> )
Placebo	Antes de la terapia	2,0 $\pm$ 0,8	-
	Después de la terapia	1,6 $\pm$ 0,9	-
Sildenafil 100 mg	Antes de la terapia	1,3 $\pm$ 0,8	-
	Después de la terapia	2,9 $\pm$ 1,6	-
Sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	1,5 $\pm$ 1,0	-
	Después de la terapia	3,5 $\pm$ 0,2	0,05
Propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	1,7 $\pm$ 0,4	-
	Después de la terapia	1,9 $\pm$ 0,6	NS
Acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	1,8 $\pm$ 0,8	-
	Después de la terapia	1,9 $\pm$ 0,6	NS
Propionil L-carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	1,8 $\pm$ 0,2	-
	Después de la terapia	1,9 $\pm$ 0,2	NS
Sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	1,6 $\pm$ 0,7	-

# ES 2 339 265 T3

		Después de la terapia	$1,9 \pm 0,7$	NS
5	Sildenafil 100 mg + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	$1,8 \pm 0,7$	-
10		Después de la terapia	$1,9 \pm 0,6$	NS

TABLA 8

20	Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical (rrp) sin preservación bilateral de los paquetes neurovasculares			
	<b>Orgasmo</b>			
25	<b>Puntuación IIEF 15</b>			
30			media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente sildenafil después de la terapia</i> )
35	Placebo	Antes de la terapia	$0,8 \pm 0,7$	-
		Después de la terapia	$0,8 \pm 0,6$	-
40	Sildenafil 100 mg	Antes de la terapia	$0,9 \pm 0,6$	-
		Después de la terapia	$2,2 \pm 0,9$	-
45	Sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	$0,8 \pm 0,7$	-
50		Después de la terapia	$3,2 \pm 1,5$	0,05
55	Propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	$0,7 \pm 0,3$	-
		Después de la terapia	$1,0 \pm 0,3$	NS
60	Acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	$0,8 \pm 0,6$	-
65		Después de la terapia	$0,9 \pm 0,4$	NS

Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical (rrp) sin preservación bilateral de los paquetes neurovasculares			
<b>Orgasmo</b>			
<b>Puntuación IIEF 15</b>			
		media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente</i> sildenafil después de la terapia)
	terapia		
Propionil L-carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	0,6 $\pm$ 0,3	-
	Después de la terapia	1,7 $\pm$ 0,3	NS
Sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	0,7 $\pm$ 0,4	-
	Después de la terapia	1,8 $\pm$ 0,6	NS
Sildenafil 100 mg + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	0,9 $\pm$ 0,3	-
	Después de la terapia	1,6 $\pm$ 0,4	NS

TABLA 9

Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical (rrp) sin preservación bilateral de los paquetes neurovasculares			
<b>Bienestar sexual general</b>			
<b>Puntuación IIEF 15</b>			
		media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente</i> sildenafil después de la terapia)
Placebo	Antes de la terapia	1,2 $\pm$ 0,7	-
	Después de la terapia	0,9 $\pm$ 0,7	-

# ES 2 339 265 T3

Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical (rrp) sin preservación bilateral de los paquetes neurovasculares

## Bienestar sexual general

### Puntuación IIEF 15

		media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente sildenafil después de la terapia</i> )
Sildenafil 100 mg	Antes de la terapia	1,1 $\pm$ 0,8	-
	Después de la terapia	2,4 $\pm$ 2,0	-
Sildenafil 100 mg + propionil L- carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	1,0 $\pm$ 0,8	-
	Después de la terapia	4,0 $\pm$ 1,7	0,05
Propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	1,3 $\pm$ 0,5	-
	Después de la terapia	1,4 $\pm$ 0,5	NS
Acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	1,0 $\pm$ 0,4	-
	Después de la terapia	1,2 $\pm$ 0,5	NS
Propionil L-carnitina 2g + acetil L- carnitina 2g	Antes de la terapia	1,2 $\pm$ 0,6	-
	Después de la terapia	1,2 $\pm$ 0,5	NS
Sildenafil 100 mg + propionil L- carnitina 2g	Antes de la terapia	1,1 $\pm$ 0,2	-
	Después de la terapia	1,5 $\pm$ 0,3	NS
Sildenafil 100 mg + acetil L- carnitina 2g	Antes de la terapia	1,3 $\pm$ 0,5	-
	Después de la terapia	1,2 $\pm$ 0,5	NS



Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical (rrp) sin preservación bilateral de los paquetes neurovasculares			
<b>Bienestar sexual general</b>			
<b>Puntuación IIEF 15</b>			
		media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente</i> sildenafil después de la terapia)
	terapia		

TABLA 10

Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical (rrp) sin preservación lateral de los paquetes neurovasculares			
<b>Registro de tumescencia peneal nocturna (NPT)</b>			
<b>Minutos</b>			
		media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente</i> sildenafil después de la terapia)
Placebo	Antes de la terapia	36,2 $\pm$ 10,3	-
	Después de la terapia	37,4 $\pm$ 10,4	-
Sildenafil 100 mg	Antes de la terapia	37,1 $\pm$ 8,5	-
	Después de la terapia	39,1 $\pm$ 7,9	-
Sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	37,1 $\pm$ 9,6	-
	Después de la terapia	58,6 $\pm$ 14,6	0,001
Propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	35,0 $\pm$ 9,1	-
	Después de la terapia	36,4 $\pm$ 5,3	NS
Acetil L-carnitina 2g	Antes de la	37,7 $\pm$ 8,8	-

Pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica radical (rrp) sin preservación lateral de los paquetes neurovasculares			
<b>Registro de tumescencia peneal nocturna (NPT)</b>			
<b>Minutos</b>			
		media $\pm$ desviación estándar	p< ( <i>frente sildenafil después de la terapia</i> )
	terapia		
	Después de la terapia	38,2 $\pm$ 5,7	NS
Propionil L-carnitina 2g + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	36,4 $\pm$ 8,3	-
	Después de la terapia	50,1 $\pm$ 7,1	0,001
Sildenafil 100 mg + propionil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	34,3 $\pm$ 6,2	-
	Después de la terapia	35,5 $\pm$ 7,4	NS
Sildenafil 100 mg + acetil L-carnitina 2g	Antes de la terapia	37,2 $\pm$ 6,8	-
	Después de la terapia	35,5 $\pm$ 6,8	NS

Los resultados obtenidos e indicados en las Tablas 1-10 muestran que no hay diferencias significativas en los valores iniciales en los diversos grupos y que la administración de placebo no modifica significativamente estos valores.

El tratamiento con la combinación de acuerdo con la invención produce invariablemente resultados estadísticos significativamente superiores en comparación con el grupo tratado con sildenafil en solitario en los ensayos indicados en las Tablas 1-10.

Se obtuvieron resultados significativamente superiores en el grupo tratado con la combinación de acetil L-carnitina y propionil L-carnitina sin sildenafil en comparación con el grupo tratado con sildenafil en solitario, en los ensayos de registro de tumescencia peneal nocturna (Tablas 5 y 10). Además, en el transcurso del estudio clínico varios pacientes tratados con la combinación de acetil L-carnitina y propionil L-carnitina, sin tomar simultáneamente sildenafil, experimentaron mejoras y relaciones sexuales satisfactorias.

La acetil L-carnitina y la propionil L-carnitina administradas individualmente o por separado junto con sildenafil nunca mostraron estadísticamente actividad superior significativa en comparación con el grupo tratado solamente con sildenafil.

La combinación de acuerdo con la invención, en cualquier forma, puede ser adecuada para la administración en sujetos humanos, siendo la administración oral la vía de administración preferida.

Para el tratamiento de la disfunción eréctil, la acetil L-carnitina, propionil L-carnitina y el fármaco útiles para pueden formularse juntos, como una mezcla, o pueden formularse por separado (envasados por separado) usando métodos conocidos.

## ES 2 339 265 T3

En base a diversos factores, tales como la concentración de los ingredientes activos o el estado del paciente, la combinación de acuerdo con la invención puede comercializarse como un suplemento alimenticio, un suplemento nutricional o como un producto terapéutico a la venta con o sin prescripción médica facultativa.

5 Cuando la combinación de acuerdo con la invención, es en forma de dosis unitaria, contiene de 50 mg a 4 g de sal interna de acetil L-carnitina y de 4 g a 50 g de sal interna de propionil L-carnitina o una cantidad equimolar de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una dosis adecuada del fármaco útil para el tratamiento de la disfunción eréctil.

10 La dosis recomendada, de acuerdo con la presente invención, es 2 g/día de acetil L-carnitina y 2 g/día de propionil L-carnitina y 100 mg de sildenafil una vez o dos veces por semana.

La dosis diaria dependerá, de acuerdo con el criterio del médico de cabecera, del peso, edad y estado del paciente. Gracias a la toxicidad extremadamente baja de dichos ingredientes activos, pueden administrarse mayores dosis de acetil L-carnitina y propionil L-carnitina.

De acuerdo con la presente invención la combinación puede prepararse mezclando los ingredientes activos con excipientes adecuados para la formulación de composiciones farmacéuticas y/o dietéticas que pueden administrarse a seres humanos o a animales.

20 Expertos en tecnología farmacéutica están familiarizados con dichos excipientes.

La combinación de acuerdo con la presente invención también puede contener adicionalmente una o más vitaminas y/o antioxidantes lipófilos y/o hidrófilos naturales tales como, por ejemplo, vitamina E, vitamina A, vitamina C, GSH o selenio.

La acetil L-carnitina, propionil L-carnitina y sildenafil son compuestos conocidos que pueden dispensarse en la farmacia o parafarmacia.

30

35

40

45

50

55

60

65

# REIVINDICACIONES

5 1. Combinación constituida por acetil L-carnitina y propionil L-carnitina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más fármacos seleccionados del grupo constituido por sildenafil, vardenafil, tadalafil, apomorfina, prostaglandina E1, fentolamina y papaverina, en sus diversas preparaciones farmacéuticas.

10 2. Combinación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del 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, 2-amino etanosulfonato, 2-amino etanosulfonato de magnesio, metanosulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato y trifluoroacetato.

15 3. Composiciones farmacéuticas y/o dietéticas, que contienen como su ingrediente activo la combinación de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, y al menos un excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 4. Composición de acuerdo con la reivindicación 3 que adicionalmente contiene una o más vitaminas y/o antioxidantes lipófilos y/o hidrófilos.

5. El uso de acetil L-carnitina y propionil L-carnitina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento y/o producto dietético para el tratamiento de disfunción eréctil secundaria de una lesión yatrógena de la pelvis menor en cuyo interior transcurren los paquetes neurovasculares del pene.

25 6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha lesión yatrógena está causada por prostatectomía retropúbica radical sin preservación bilateral de los paquetes neurovasculares o por prostatectomía retropúbica radical con preservación neurobilateral.

30 7. El uso de acetil L-carnitina o propionil L-carnitina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más fármacos seleccionados del grupo constituido por sildenafil, vardenafil, tadalafil, apomorfina, prostaglandina E1, fentolamina y papaverina, en sus diversas preparaciones farmacéuticas, para la preparación de un medicamento y/o un producto dietético para el tratamiento de disfunción eréctil secundaria de una lesión yatrógena de la pelvis menor en cuyo interior transcurren los paquetes neurovasculares del pene.

35 8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que dicha lesión yatrógena está causada por prostatectomía retropúbica radical sin preservación bilateral de los paquetes neurovasculares o por prostatectomía retropúbica radical con preservación neurobilateral.

40

45

50

55

60

65