

**A61K 31/21** (2007.10) **A61P 3/02** (2007.10)  
**A61P 5/26** (2007.10) **A61P 15/10** (2007.10)  
**A61P 15/08** (2007.10) **A61P 19/10** (2007.10)  
**A61P 21/00** (2007.10) **A61P 25/24** (2007.10)  
**A61P 25/22** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.11.20**

(30) Prioridade(s): **2002.12.13 IT RM20020620**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.09.07**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.02.27**  
**090/2009**

(73) Titular(es):

**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE**  
**RIUNITE S.P.A.**

**VIALE SHAKESPEARE, 47 00141 ROMA IT**

(72) Inventor(es):

**ALEARDO KOVERECH**  
**GIORGIO CAVALLINI**  
**GIULIO BIAGIOTTI**

**IT**  
**IT**  
**IT**

(74) Mandatário:

**JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO**  
**R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE CARNITINAS PARA A PREVENÇÃO OU O TRATAMENTO DE**  
**DISTÚRBIOS CAUSADOS PELA ANDROPAUSA**

(57) Resumo:

## DESCRIÇÃO

### **"UTILIZAÇÃO DE CARNITINAS PARA A PREVENÇÃO OU O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS CAUSADOS PELA ANDROPAUSA"**

A presente invenção aqui descrita diz respeito à utilização de acetil-L-carnitina e de propionil-L-carnitina em associação na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou o tratamento de distúrbios induzidos pela andropausa.

Aproximadamente 20% de homens acima dos 50 anos sofre de líbido ou desejo sexual e de função eréctil diminuídas, e também durante a noite, de depressão relacionada com o humor e redução de actividade intelectual, ou de capacidade de orientação espacial, bem como de fadiga, irritabilidade, massa corporal magra, capacidade muscular, concentração mental, e funcionalidade do sistema de crescimento do cabelo reduzidas, aumento da gordura abdominal, atrofia da pele, e redução da densidade óssea originando osteopenia e osteoporose. Essa síndrome denominou-se "declínio androgénico no homem idoso" ["androgen decline in the aging male" (ADAM)] ou "insuficiência androgénica parcial no homem idoso" ["partial androgen deficiency of the aging male" (PADAM)] ou "andropausa" (The Aging Male, 4:151-162, 2001).

Em J. Urol., 151:54-61, 1994 foi comunicado que essa síndrome se deve a fenómenos relacionados com a idade susceptíveis de modificação.

Neste contexto, as doenças relacionadas com a idade representam um campo de aplicação em expansão devido ao rápido aumento da população com mais de 60 anos (J. Urol., 163: 2361-2368, 2002).

Alguns quadrantes reivindicaram que a andropausa está associada a um decréscimo progressivo da produção de androgénios (The Aging Male, 4: 151-162, 2001) e que adequadamente pode aplicar-se a terapia de substituição de androgénios, da mesma forma que se tem utilizado a terapia de substituição de estrogénios para as mulheres na menopausa. De facto, os sintomas da andropausa são similares, ainda que menos intensos, aos resultantes da castração química ou cirúrgica destinada ao tratamento do adenocarcinoma da próstata (J. Urol., 167: 2361-2368, 2002).

Já se conhecem, há tempo, fármacos úteis para o tratamento da andropausa. Em The Aging Male, 4: 151-162, 2001 é relatado que doentes na andropausa obtêm um importante conjunto de benefícios quando tratados com 40 x 2mg/dia de undecanoato de testosterona.

O tratamento hormonal da andropausa não está isento de desvantagens; de facto, em J. Urol., 151: 54-61, 1994, e em J. Urol., 163: 705-712, 2000 é relatado que não se pode administrar o tratamento com testosterona na presença de cancro da próstata assintomático ou declarado.

Em J. Impot. Res., Fevereiro de 2002; Suplemento 14 1:S93-8 é relatado que a administração de androgénios pode provocar efeitos adversos no fígado, na estabilidade dos lípidos, nas doenças cardiovasculares ou da próstata, e nos distúrbios do sono e comportamentais.

Além disso, tendo em vista a frequência de adenoma e de adenocarcinoma (Rigatti P., Scattoni V., PSA Antigene prostatico specifico. Edizioni Medico Scientifiche (EDIMES) Pavia, 1997) observou-se que aproximadamente 30% dos doentes com sintomas atribuídos à andropausa não podem submeter-se à terapia de substituição com androgénios.

Conhecem-se já utilizações anteriores de propionil-L-carnitina e de acetil-L-carnitina.

Na Patente de invenção norte-americana US 5 811 457 descreve-se a utilização de propionil-L-carnitina no tratamento de arteriopatia crónica obliterante.

Na Patente de invenção norte-americana US 6 063 820 descreve-se a utilização de alcanoil-L-carnitinas na preparação de um composto nutriente terapêutico para doentes que padeçam de diabetes mellitus.

Na Patente de invenção europeia EP 0 973 415 descreve-se uma composição constituída por L-carnitina, acetil-L-carnitina e propionil-L-carnitina, útil para atletas sujeitos a intenso esforço físico, ou para indivíduos asténicos.

No Pedido de patente de invenção europeia W099/17623 descreve-se uma composição dietética que consiste em L-carnitina, acetil-L-carnitina e propionil-L-carnitina para o tratamento da síndrome de privação alcoólica.

Na Patente de invenção norte-americana US 6 090 848 relata-se que a associação de L-carnitina e de acetil-L-carnitina é útil para o tratamento de oligoastenoteratospermia.

O Pedido de patente de invenção europeia EP-A-0 881 839 refere-se a uma preparação farmacêutica que compreende uma acilcarnitina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacológico para terapia ou profilaxia de um sintoma induzido por disfunção metabólica, citando-se de entre os sintomas fadiga, dificuldade em pensar, incapacidade de concentração e depressão.

O Pedido de patente de invenção norte-americano US-A-6037373 descreve composições farmacêuticas que contêm pelo

menos um composto escolhido entre acetil-L-carnitina e propionil-L-carnitina. De entre as doenças tratáveis cita-se a osteoporose.

Cavallini G. et al, B.J.U.INTERNATIONAL, BLACKWELL SCIENCE, OXFORD, GB, Vol.89, n°.9, Junho 2002 (2002-06), páginas 895-900 e Biagiotti O. et al., em BJU INTERNATIONAL, BLACKWELL SCIENCE, OXFORD, GB, Vol.88, n°. 1, Julho 2001 (2001-07), páginas 83-67 descrevem a utilização de propionil-L-carnitina (Cavallini) e de acetil-L-carnitina (Biagiotti) no tratamento da doença de Peyronie.

Nenhum dos documentos acima referidos descreve ou sugere a associação de acetil-L-carnitina e de propionil-L-carnitina para o tratamento das doenças reivindicadas.

No campo médico é evidente que se considera a necessidade de novos agentes terapêuticos úteis na prevenção e/ou no tratamento de perturbações da andropausa causadas pelo envelhecimento e pela castração química ou cirúrgica, que não apresentem as desvantagens associadas aos fármacos mencionados antes conhecidos por serem úteis nesta área.

Observou-se presentemente que a associação de propionil-L-carnitina e de acetil-L-carnitina, ou de um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico demonstra possuir um surpreendente efeito curativo relativamente a doenças causadas pela andropausa.

A associação de acordo com a presente invenção não exhibe os efeitos secundários dos androgénios descritos antes e pode também utilizar-se no grupo de doentes que não podem ser tratados com os androgénios citados antes.

Assim um dos objectivos da presente invenção é a utilização de propionil-L-carnitina em associação com acetil-

-L-carnitina, ou um dos seus sais aceitável sob o ponto de vista farmacêutico na preparação de um medicamento para a prevenção e/ou o tratamento de sintomas da andropausa causados pelo envelhecimento masculino ou por castração química ou cirúrgica, caracterizada pelos seguintes sintomas: líbido ou desejo sexual e função eréctil reduzidas, também durante a noite, depressão e fadiga.

Como mencionado anteriormente, a andropausa é também definida como "declínio androgénico no homem idoso" (ADAM), ou "insuficiência androgénica parcial do homem idoso" (PADAM).

O que se entende por um sal de propionil-L-carnitina e de acetil-L-carnitina aceitável sob o ponto de vista farmacêutico é qualquer sal desses compostos derivado de um ácido que não dê origem a efeitos tóxicos ou secundários indesejáveis.

Os farmacologistas e os especialistas em tecnologia farmacêutica conhecem bem esses ácidos.

Exemplos desses sais, embora não exclusivamente esses, são, por exemplo, cloreto, brometo, orotato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnésio, fosfato ácido, fumarato e fumarato ácido, fumarato de magnésio, lactato, maleato e maleato ácido, mucato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato ácido, fosfato de glucose, tartarato, tartarato ácido, tartarato de magnésio, 2-amino-etanossulfonato, 2-amino-etanossulfonato de magnésio, tartarato de colina e tricloroacetato.

Propionil-L-carnitina e acetil-L-carnitina podem ocorrer em qualquer forma apropriada para administração oral ou parentérica a humanos.

A propionil-L-carnitina e a acetil-L-carnitina podem formular-se simultaneamente, como uma mistura, ou podem formular-se separadamente (apresentações separadas), usando processos conhecidos. A propionil-L-carnitina e a acetil-L-carnitina podem administrar-se ambas a um indivíduo quando incluídas em uma mistura e quando acondicionadas separadamente.

Tendo como ponto de partida diversos factores, tais como a concentração dos componentes activos ou o estado dos doentes, a associação de acordo com a presente invenção pode ser comercializada como suplemento alimentar para a saúde, suplemento nutricional, ou produto terapêutico colocado à venda com ou sem prescrição obrigatória.

A preparação da associação de acordo com a presente invenção, quando sob uma forma de dosagem unitária, contém desde 4,0 a 0,5 g de propionil-L-carnitina sob a forma de sal interno, e desde 0,50 g a 4,0 g de acetil-L-carnitina sob a forma de sal interno, ou uma quantidade equimolar de um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

A preparação preferida da associação, sob uma forma de dosagem unitária, contém 2 g de propionil-L-carnitina sob a forma de sal interno, e 2 g de acetil-L-carnitina sob a forma de sal interno, ou uma quantidade equimolar de um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Usando a experiência profissional, descobriu-se, contudo, que, embora a dose diária dos componentes activos mencionados antes que se pretende administrar dependa da idade, do peso e do estado do doente, é geralmente aconselhável administrá-los, em doses individuais ou múltiplas, desde aproximadamente 0,5 a 4,0 g/dia de propionil-L-carnitina, e desde 4,0 a 0,5 g/dia de acetil-L-

-carnitina, ou uma quantidade equimolar de um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Graças à toxicidade extremamente baixa dos componentes activos citados podem administrar-se doses mais elevadas.

Relatado seguidamente encontra-se um ensaio clínico conduzido para avaliar a actividade da associação de acordo com o contributo para o tratamento dos sintomas de envelhecimento masculino.

As pesquisas realizadas durante o ensaio clínico estiveram focadas na avaliação de quaisquer mudanças patológicas capazes de afectar a região cervico-uretral e a eficácia do composto de acordo com a presente invenção quando comparado com o composto de referência.

Os doentes recrutados para o ensaio tinham que ajustar-se aos seguintes critérios de inclusão/exclusão.

#### Critérios de inclusão

Doentes com mais de 60 anos com baixas concentrações sanguíneas de testosterona livre e total (The Aging Male, 4: 151-162, 2001) e queixando-se de sintomas que fazem parte da definição funcional ("working definition") proposta pela International Society for the Study of the Aging Male (I.S.S.A.M.) (The Aging Male, 4: 151-162, 2001): libido ou desejo sexual e função eréctil reduzidas, estado emocional deprimido, dificuldade de concentração, irritabilidade e fadiga.

#### Critérios de exclusão

Obstrução ou inflamação do tracto urinário inferior, volume prostático  $> 20\text{cm}^3$  em ultrassonografia supra-púbica; concentração aumentada do antigénio específico da próstata



(PSA); aumento da suspeita considerando a consistência da próstata na exploração rectal (Am. J: Med., 110: 563-571, 2001); grandes fumadores e bebedores; enfarte de miocárdio recente (<6 meses); diabetes; hipertensão ou outras doenças de coração não tratadas; cancro activo; utilização de fármacos psicotrópicos ou terapia anticancro; recente intervenção cirúrgica major (<6 meses); aumento da prolactinémia.

Na totalidade, incluíram-se 57 doentes, 12 dos quais não conseguiram concluir o ensaio.

Os resultados obtidos, apresentados seguidamente, referem-se a 45 doentes com uma idade média de 66 anos (limites: 60 a 74).

Os doentes foram divididos ao acaso em 3 grupos de 15 cada. Aos doentes do primeiro grupo administraram-se 40x2mg/dia de undecanoato de testosterona (Andriol<sup>R</sup>-Organon), enquanto aos do segundo grupo se administraram 1+1g/dia de propionil-L-carnitina em associação com 1+1g/dia de acetil-L-carnitina, e aos do terceiro grupo 500mg/dia de vitamina C (Redoxon<sup>R</sup>-Roche) como um placebo.

Os compostos acima referidos entregaram-se aos doentes em recipientes não identificados e administraram-se durante 6 meses.

#### Compilação de dados

Em todos os doentes recolheu-se o historial médico e levaram-se a efeito exames físicos. Reuniram-se também os dados seguintes antes de começar o tratamento, depois de 3 meses de tratamento e no fim do período de tratamento (6 meses):

1. Antigénio específico da próstata total no sangue [Total blood prostate-specific antigen] (PSA) (ng/ml) determinado utilizando um teste automático e anticorpos monoclonais [Rigatti P., Scattoni V, PSA: Antigene prostatico specifico. Edizioni Medico Scientifiche (EDIMES) Pavia, 1997].
2. Volume prostático ( $\text{cm}^3$ ) medido por ecografia suprapúbica e calculado por meio da regra de três diâmetros (Rigatti P., PSA-Antigene prostatico specifico. Edizioni Medico Scientifiche (EDIMES) Pavia, 1997).
3. Volume sistólico máximo (PSV) (cm/seg), velocidade diastólica final (EDV) (cm/seg), e Índice de Resistência (RI) (%) das artérias penianas (cavernosa e dorsal direita e esquerda) quando calculados por ultrassonografia com Doppler colorido peniano em condições basais e dinâmicas. O RI calculou-se como se segue:  $(\text{PSV}-\text{EDV}) \times 100$  (Urology, 1997: 49: 822-830).
4. Duração de erecções completas (em minutos) no decurso de um período de registo de três noites realizado com RigiScan. Erecção completa significa um aumento da rigidez superior a 70% acima da linha basal e um aumento do diâmetro  $\geq 2\text{cm}$  na cabeça e  $\geq 3\text{cm}$  na base (Eardly I, Sethia K., Erectile Dysfunction Current Management and Treatment. The Mosby Company, London 1998).
5. Níveis de testosterona livre e total no sangue, LH e prolactina (The Aging Male, 4: 151-162, 2001).

6. A actividade sexual foi verificada por meio de entrevistas semi-estruturadas e aplicação do International Index of Erectile Function (IIEF-15) (Urology, 1997: 49: 822-830). Para cada doente calculou-se um resultado.
7. A depressão foi quantificada por meio do questionário da Hamilton Depression Scale (DMS LLL) (Cancer, 94: 2481-2489, 2002). Para cada doente calculou-se um resultado.
8. A subjectiva sensação de fadiga foi calculada usando a escala de fadiga (Lison L.: Statistica applicata alla biologia sperimentale. Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 1972). Para cada doente calculou-se um resultado.
9. Efeitos secundários.

Por meio de análise factorial (3x3) da variância para blocos randomizados (1 doente = 1 bloco) compararam-se entre si e dentro dos grupos concentrações sanguíneas de PSA, Testosterona livre e total, prolactina, LH, volume prostático, PSV, EDV, RI, duração de uma erecção completa, IIEF-15, DMS III, e resultados da escala de fadiga. A comparação dos valores médios fez-se a partir dos dados "brutos" (não processados) com a exclusão do RI que usou para as comparações dados submetidos a transformação angular ( $\sin^{-1}\sqrt{P/100}$ ). Utilizando Foram comparados efeitos secundários usando o teste chi-square (Lison L: Statistica applicata alla biologia sperimentale. Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 1972). Os resultados obtidos apresentam-se nos exemplos seguintes.

### Exemplo 1

O Quadro 1 mostra os níveis médios do PSA nos três grupos de doentes, antes, durante e depois da terapia com a associação de acordo com a presente invenção, com o composto de referência (testosterona) e com um placebo.

Os resultados obtidos, apresentados no Quadro 1, mostram que o tratamento com os compostos ensaiados não provocou mudanças significativas.

### Quadro 1

Os níveis séricos médios do antígeno específico da próstata (PSA) total ng/ml antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitine 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam as médias  $\pm$  o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	PSA ng/ml
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	2,02 $\pm$ 0,74
	Durante a terapia (3 meses)	2,01 $\pm$ 0,79
	Depois da terapia (6 meses)	2,02 $\pm$ 0,85
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia <sup>+</sup> acetil-L-carnitina 1x2g/dia	Antes da terapia	2,36 $\pm$ 0,87
	Durante a terapia (3 meses)	2,21 $\pm$ 0,654
	Depois da terapia (6 meses)	2,33 $\pm$ 0,77
Placebo	Antes da terapia	1,80 $\pm$ 0,77
	Durante a terapia (3 meses)	1,75 $\pm$ 0,75

---

Depois da terapia

1,75 ± 0,75

(6 meses)

Estes resultados indicam que o tratamento com testosterona, com a associação de acordo com a presente invenção e com placebo não aumentaram significativamente os níveis do PSA no sangue.

### Exemplo 2

O Quadro 2 apresenta os dados relativos aos valores do volume prostático antes, durante e depois da terapia com testosterona, com a associação de acordo com a presente invenção e com o placebo.

### Quadro 2

O volume prostático médio (cm<sup>3</sup>) quando avaliado por ecografia supra-púbica e calculo dos três diâmetros, antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses a três grupos de 15 doentes cada. Os dados apresentam um desvio padrão médio.

Tipo de terapia	Tempo de observação	Volume prostático (cm <sup>3</sup> )
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	15,3 ± 2,8
	Durante a terapia	15,5 ± 3,0
	(3 meses)	
	Depois da terapia	15,5 ± 2,6
	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia	Antes da terapia	15,2 ± 2,7
	Durante a terapia	14,5 ± 2,6
	(3 meses)	

---

	Depois da terapia	15,1 ± 3,1
	(6 meses)	
Placebo	Antes da terapia	15,6 ± 3,2
	Durante a terapia	15,5 ± 3,4
	(3 meses)	15,6 ± 3,3
	Depois da terapia	
	(6 meses)	

Os resultados apresentados no Quadro 2 indicam que o tratamento com os compostos testados não aumentou significativamente o volume prostático.

#### Exemplos 3 e 4

O Quadro 3 apresenta os dados relativos à velocidade sistólica máxima (PSV) da artéria cavernosa direita do pênis antes, durante e depois da terapia com a associação de acordo com a presente invenção, com testosterona e com um placebo.

#### Quadro 3

Velocidade sistólica máxima (PSV) (valor médio em cm/seg) da artéria cavernosa direita do pênis quando determinada por ultrassonografia com Doppler colorido em condições dinâmicas antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam médias ± o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	PSV da artéria cavernosa direita (cm/seg)
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	33,2 ± 3,9
	Durante a terapia	32,8 ± 4,2
	(3 meses)	
	Depois da terapia	33,7 ± 3,7
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia	(6 meses)	
	Antes da terapia	33,9 ± 3,2
	Durante a terapia	33,9 ± 3,2
	(3 meses)	
Placebo	Depois da terapia	33,9 ± 3,3
	(6 meses)	
	Antes da terapia	33,7 ± 4,3
	Durante a terapia	33,9 ± 5,0
	(3 meses)	
	Depois da terapia	33,8 ± 4,7
	(6 meses)	

Os resultados apresentados no Quadro 3 indicam que o tratamento com os compostos testados não induziu alterações significativas.

Obtiveram-se resultados similares respeitantes à medição do PSV da artéria cavernosa esquerda; os resultados obtidos, apresentados no Quadro 4, mostram, de facto, que o tratamento não induziu quaisquer alterações significativas.

#### Quadro 4

Velocidade sistólica máxima (PSV) (valor médio em cm/seg) da artéria cavernosa esquerda do pénis quando determinada por ultrassonografia com Doppler colorido em condições dinâmicas antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia +

acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados são médias  $\pm$  o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	PSV da artéria cavernosa esquerda (cm/seg)
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	33,6 $\pm$ 3,7
	Durante a terapia	32,6 $\pm$ 4,2
	(3 meses)	
	Depois da terapia	33,5 $\pm$ 3,5
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia	(6 meses)	
	Antes da terapia	34,1 $\pm$ 3,3
	Durante a terapia	34,2 $\pm$ 3,3
	(3 meses)	
Placebo	Depois da terapia	34,1 $\pm$ 3,5
	(6 meses)	
	Antes da terapia	33,4 $\pm$ 4,0
	Durante a terapia	32,5 $\pm$ 4,8
	(3 meses)	
	Depois da terapia	32,7 $\pm$ 4,9
	(6 meses)	

### Exemplos 5,6,7 e 8

Os resultados apresentados seguidamente nos Quadros 5,6,7 e 8 mostram que os tratamentos dispensados também não induziram diferenças significativas nem no caso dos outros parâmetros vasculares (EDV e R1) nem influenciando por exemplo as artérias cavernosas, direita ou esquerda.

### Quadro 5

Velocidade diastólica final (EDV) (valor médio em cm/seg) da artéria cavernosa direita do pênis quando medida por



ultrassonografia com Doppler colorido em condições dinâmicas antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam médias  $\pm$  o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	EDV da artéria cavernosa direita (cm/seg)
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	7,8 $\pm$ 3,6
	Durante a terapia	7,9 $\pm$ 3,6
	(3 meses)	
	Depois da terapia	7,9 $\pm$ 3,6
	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia	Antes da terapia	6,8 $\pm$ 3,6
	Durante a terapia	7,1 $\pm$ 3,8
	(3 meses)	
	Depois da terapia	6,9 $\pm$ 3,6
	(6 meses)	
Placebo	Antes da terapia	6,5 $\pm$ 3,8
	Durante a terapia	6,7 $\pm$ 4,0
	(3 meses)	
	Depois da terapia	6,7 $\pm$ 4,3
	(6 meses)	

### Quadro 6

Velocidade diastólica final (EDV) (valor médio em cm/seg) da artéria cavernosa esquerda do pênis quando medida por ultrassonografia com Doppler colorido em condições dinâmicas antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos

três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam médias  $\pm$  o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	EDV da artéria cavernosa esquerda (cm/seg)
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	7,7 $\pm$ 3,5
	Durante a terapia	7,5 $\pm$ 3,3
	(3 meses)	
	Depois da terapia	7,4 $\pm$ 3,3
	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia	Antes da terapia	6,4 $\pm$ 3,6
	Durante a terapia	6,4 $\pm$ 3,3
	(3 meses)	
	Depois da terapia	6,5 $\pm$ 3,2
	(6 meses)	
Placebo	Antes da terapia	6,9 $\pm$ 3,8
	Durante a terapia	6,3 $\pm$ 3,8
	(3 meses)	
	Depois da terapia	6,2 $\pm$ 3,8
	(6 meses)	

### Quadro 7

O Índice de Resistência (RI) da artéria cavernosa direita antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Como dados utilizaram-se valores submetidos a transformação angular ( $\sin^{-1}\sqrt{P/100}$ ) e apresentados como a média  $\pm$  o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	RI da artéria cavernosa direita %
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	64,6 $\pm$ 8,4
	Durante a terapia	60,9 $\pm$ 8,4

---

	(3 meses)	
	Depois da terapia	61,1 ± 7,9
	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina	Antes da terapia	64,2 ± 7,4
1x2g/dia +	Durante a terapia	63,7 ± 7,4
acetil-L-carnitina 1x2g/dia	(3 meses)	
	Depois da terapia	64,1 ± 7,3
	(6 meses)	
Placebo	Antes da terapia	64,5 ± 8,8
	Durante a terapia	64,4 ± 9,2
	(3 meses)	
	Depois da terapia	64,7 ± 9,9
	(6 meses)	

### Quadro 8

O Índice de Resistência (RI) (%) da artéria cavernosa esquerda antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Como dados utilizaram-se valores submetidos a transformação angular ( $\sin^{-1}\sqrt{P/100}$ ) e apresentados como médias ± o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	RI da artéria cavernosa esquerda %
Undecanoato de testosterona	Antes da terapia	61,5 ± 8,3
40x2mg/dia	Durante a terapia	61,5 ± 7,8
	(3 meses)	
	Depois da terapia	62,1 ± 7,0
	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina	Antes da terapia	64,8 ± 6,8

1x2g/dia +	Durante a terapia	64,9 ± 7,0
acetil-L-carnitina 1x2g/dia	(3 meses)	
	Depois da terapia	64,7 ± 7,0
	(6 meses)	
Placebo	Antes da terapia	63,3 ± 8,7
	Durante a terapia	64,6 ± 9,6
	(3 meses)	
	Depois da terapia	64,7 ± 8,7
	(6 meses)	

### Exemplo 9

A tabela 9 apresenta os dados relativos à duração em minutos de ereções completas nocturnas registadas por RigiScan durante um período de três noites antes, durante e depois da terapia com a associação de acordo com a presente invenção, com testosterona e com placebo. A associação de acordo com a presente invenção induziu um aumento significativo na duração de ereções completas nocturnas, ambas em 3 ( $F=11,6$ ;  $P<0,01$ ) e em 6 meses ( $F=19,1$ ;  $P<0,01$ ), enquanto que a administração de testosterona induziu um aumento significativo na duração de ereções completas nocturnas em 6 meses ( $F=12,4$ ;  $P<0,01$ ), mas não em 3 meses ( $F=1,01$ ;  $P=n.e.$ ).

Além disso, a duração das ereções nocturnas foi maior depois de 6 meses no grupo tratado com a associação de acordo com a presente invenção ( $F=4,2$ ,  $P<0,05$ ) do que a das observadas depois de 6 meses no grupo tratado com testosterona. A administração de placebo não teve qualquer efeito na duração de ereções completas nocturnas ( $F=2,4$ ,  $P=n.e.$ ).

Quadro 9

Duração de erecções completas (em minutos) no decorrer de um período de registo de três noites por RigiScan antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam a média  $\pm$  o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	Duração de erecções completas (em minutos)
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	108,3 $\pm$ 18,7
	Durante a terapia	112,7 $\pm$ 21,1
	(3 meses)	
	Depois da terapia	119,6 $\pm$ 26,0
	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia	Antes da terapia	98,9 $\pm$ 18,5
	Durante a terapia	112,8 $\pm$ 16,1
	(3 meses)	
	Depois da terapia	136,9 $\pm$ 28,1
	(6 meses)	
Placebo	Antes da terapia	105,3 $\pm$ 21,2
	Durante a terapia	107,7 $\pm$ 21,2
	(3 meses)	
	Depois da terapia	102,6 $\pm$ 22,9
	(6 meses)	

Esses resultados indicam que a associação de acordo com a invenção é significativamente mais activa que a testosterona no aumento das erecções nocturnas (por meio de um mecanismo orgânico não psicológico e não macrovascular).

Exemplos 10 e 11

O Quadro 10 apresenta os dados para os níveis de testosterona total no sangue antes, durante e depois da terapia com a associação de acordo com a presente invenção, com testosterona e com placebo. O tratamento com os compostos ensaiados não induziu alterações significativas.

Em particular, a administração da associação de acordo com a presente invenção, de testosterona e de placebo não induziu aumentos significativos na testosterona total sérica em cada 3 ou 6 meses.

#### Quadro 10

Níveis no sangue de testosterona total antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam a média  $\pm$  o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	Testosterona total nmol/l
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	14,5 $\pm$ 2,1
	Durante a terapia (3 meses)	15,5 $\pm$ 3,9
	Depois da terapia (6 meses)	15,8 $\pm$ 2,6
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia	Antes da terapia	15,9 $\pm$ 2,8
	Durante a terapia (3 meses)	15,2 $\pm$ 3,0
	Depois da terapia (6 meses)	15,8 $\pm$ 4,4
Placebo	Antes da terapia	14,9 $\pm$ 2,0
	Durante a terapia (3 meses)	14,8 $\pm$ 2,3

Depois da terapia

14,9 ± 1,9

(6 meses)

Esses resultados indicam que a actividade de testosterona administrada por via oral é exercida principalmente através de um aumento da testosterona livre e total no sangue, enquanto que o composto de acordo com a invenção actua de uma forma diferente, provavelmente através do restabelecimento da concentração fisiológica de ROS.

A partir da análise da testosterona livre no sangue durante o tratamento com os compostos em ensaio obtiveram-se resultados muito semelhantes. Os resultados obtidos estão apresentados no Quadro 11.

#### Quadro 11

Níveis sanguíneos de testosterona livre, antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam médias ± o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	Testosterona livre no sangue pg/ml
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	4,4 ± 0,8
	Durante a terapia	19,5 ± 4,2
	(3 meses)	
	Depois da terapia	19,7 ± 4,0
	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia	Antes da terapia	4,6 ± 1,0
	Durante a terapia	4,5 ± 1,1
	(3 meses)	
	Depois da terapia	4,5 ± 0,8

---

	(6 meses)	
Placebo	Antes da terapia	4,2 ± 0,6
	Durante a terapia	4,3 ± 0,8
	(3 meses)	
	Depois da terapia	4,1 ± 0,7
	(6 meses)	

### Exemplo 12

O Quadro 12 apresenta os dados relativos aos níveis sanguíneos de LH antes, durante e depois do tratamento com a associação de acordo com a presente invenção, com a testosterona e com o placebo.

Em particular, o tratamento com a associação de acordo com a presente invenção e com o placebo não induziu alterações significativas na LH nem aos 3 meses nem aos 6 meses ( $F < 1$ ,  $P = n.e.$ ). De modo totalmente diverso, a administração de testosterona levou a uma redução significativa sob o ponto de vista estatístico nos níveis sanguíneos de LH aos 3 meses ( $F = 229$   $P < 0,01$ ), e a uma redução significativa aos 6 meses.

### Quadro 12

Níveis no sangue de LH antes, durante e após administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos grupos de 15 doentes cada. Os dados apresentados representam as médias ± o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	LH UI/l
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	8,9 ± 0,6
	Durante a terapia	4,3 ± 0,6



---

	(3 meses)	
	Depois da terapia	4,2 ± 1,2
	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina	Antes da terapia	8,4 ± 0,9
1x2g/dia +	Durante a terapia	8,5 ± 0,7
acetil-L-carnitina 1x2g/dia	(3 meses)	
	Depois da terapia	8,5 ± 0,8
	(6 meses)	
Placebo	Antes da terapia	8,7 ± 0,6
	Durante a terapia	8,6 ± 0,6
	(3 meses)	
	Depois da terapia	8,7 ± 0,5
	(6 meses)	

Esses resultados confirmam que é o aumento de testosterona livre no sangue que é o responsável pela actividade da testosterona fazendo desaparecer os sintomas associados ao envelhecimento.

### Exemplo 13

O Quadro 13 apresenta os dados sobre os níveis de prolactina no sangue antes, durante e depois do tratamento com a associação de acordo com a presente invenção, com testosterona e com placebo. Os resultados obtidos mostram que o tratamento não produziu quaisquer alterações significativas.

### Quadro 13

Níveis de prolactina no sangue antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam médias ± o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	Prolactina $\mu\text{g/ml}$
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	$7,7 \pm 1,6$
	Durante a terapia	$7,4 \pm 1,7$
	(3 meses)	
	Depois da terapia	$7,3 \pm 1,8$
	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia	Antes da terapia	$7,6 \pm 1,9$
	Durante a terapia	$7,4 \pm 1,9$
	(3 meses)	
	Depois da terapia	$7,5 \pm 2,2$
	(6 meses)	
Placebo	Antes da terapia	$7,4 \pm 1,7$
	Durante a terapia	$7,7 \pm 1,7$
	(3 meses)	
	Depois da terapia	$7,3 \pm 1,8$
	(6 meses)	

Esses resultados indicam que a testosterona e a associação de acordo com a presente invenção administradas por via oral são capazes de aumentar a libido independentemente da prolactina (uma hormona na qual um aumento origina uma redução da libido e vice-versa).

#### Exemplo 14

O Quadro 14 apresenta os resultados do questionário do Índice Internacional de Função Erétil (IIEF-15) - capítulo "Função Erétil", antes, durante e depois da terapia com a associação de acordo com a presente invenção, com testosterona e com placebo. A associação de acordo com a presente invenção e a testosterona induziram um aumento significativo em resultados tanto aos 3 meses ( $F=31,5$ ,  $P<0,01$  e  $F=6,3$ ,  $P<0,05$ , respectivamente) como aos 6 meses ( $F=18,9$ ,

$P < 0,01$  e  $F = 29,2$ ,  $P < 0,01$ , respectivamente). A administração do placebo não induziu alterações significativas nos resultados.

#### Quadro 14

Resultados respeitantes ao questionário do Índice Internacional de Função Erétil (IIEF-15) - capítulo "Função Erétil", antes, durante e depois de administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam médias  $\pm$  o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	Resultados
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	13,8 $\pm$ 2,7
	Durante a terapia	16,7 $\pm$ 3,7
	(3 meses)	
	Depois da terapia	20,2 $\pm$ 5,3
	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia	Antes da terapia	11,4 $\pm$ 5,4
	Durante a terapia	16,7 $\pm$ 5,4
	(3 meses)	
	Depois da terapia	21,9 $\pm$ 7,3
	(6 meses)	
Placebo	Antes da terapia	13,8 $\pm$ 1,1
	Durante a terapia	12,9 $\pm$ 2,0
	(3 meses)	
	Depois da terapia	14,2 $\pm$ 2,9
	(6 meses)	

Esses resultados indicam que a associação de acordo com a presente invenção e a testosterona por via oral aumentam

significativamente a actividade eréctil, enquanto que o placebo demonstra ser inactivo.

#### Exemplos 15 e 16

Nos capítulos "Satisfação na Relação Sexual" (Quadro 15) e "Desejo Sexual" (Quadro 16) obtiveram-se resultados muito semelhantes.

Esses resultados indicam, também, que a associação de acordo com a presente invenção e a testosterona por via oral aumentaram significativamente a satisfação nas relações sexuais e o desejo sexual.

#### Quadro 15

Resultados do questionário do Índice Internacional de Função Eréctil (IIEF-15)- capítulo "Satisfação nas Relações Sexuais", antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam médias  $\pm$  o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	Resultados
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	4,1 $\pm$ 0,8
	Durante a terapia	4,8 $\pm$ 0,8
	(3 meses)	
	Depois da terapia	5,8 $\pm$ 1,9
	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia	Antes da terapia	4,6 $\pm$ 1,0
	Durante a terapia	5,3 $\pm$ 1,2
	(3 meses)	
	Depois da terapia	6,9 $\pm$ 2,5
	(6 meses)	

Placebo	Antes da terapia	3,9 ± 0,8
	Durante a terapia	4,3 ± 0,8
	(3 meses)	
	Depois da terapia	4,1 ± 0,7
	(6 meses)	

### Quadro 16

Resultados do questionário do Índice Internacional de Função Erétil (IIEF-15)- capítulo "Desejo Sexual", antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam médias ± o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	Resultados
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	4,3 ± 1,0
	Durante a terapia	5,7 ± 0,8
	(3 meses)	
	Depois da terapia	7,1 ± 0,9
	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia	Antes da terapia	3,9 ± 0,8
	Durante a terapia	6,6 ± 1,3
	(3 meses)	
	Depois da terapia	7,3 ± 1,9
	(6 meses)	
Placebo	Antes da terapia	3,3 ± 0,9
	Durante a terapia	3,3 ± 0,9
	(3 meses)	
	Depois da terapia	3,5 ± 0,5
	(6 meses)	

### Exemplo 17

O Quadro 17 apresenta os resultados do questionário do Índice Internacional da Função Erétil (IIEF-15)- capítulo "Satisfação Geral" secção, antes, durante e depois da terapia com a associação de acordo com a presente invenção, com testosterona e com placebo. O tratamento induziu mudanças significativas; em particular, a associação de acordo com a presente invenção aumentou significativamente os resultados aos 3 meses ( $F=33,3$   $P<0,01$ ) e aos 6 meses ( $F=33,6$   $P<0,01$ ). A administração de testosterona e de placebo não conseguiu induzir nenhuma mudança significativa nos resultados.

#### Quadro 17

Resultados respeitantes ao questionário do Índice Internacional da Função Erétil (IIEF-15)-capítulo "Função Orgásmica", antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam médias  $\pm$  o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	Resultados
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	3,2 $\pm$ 1,2
	Durante a terapia	3,9 $\pm$ 0,9
	(3 meses)	
	Depois da terapia	4,7 $\pm$ 1,8
	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia	Antes da terapia	3,7 $\pm$ 1,1
	Durante a terapia	5,4 $\pm$ 1,3
	(3 meses)	
	Depois da terapia	7,2 $\pm$ 1,1
	(6 meses)	
Placebo	Antes da terapia	2,9 $\pm$ 0,7
	Durante a terapia	3,4 $\pm$ 1,6
	(3 meses)	

Depois da terapia

3,0 ± 0,6

(6 meses)

Esses resultados indicam que a associação de acordo com a presente invenção é significativamente mais activa do que a testosterona e o placebo no aumento do bem-estar geral (cenestesia) de doentes receptores da terapia.

### Exemplo 18

O Quadro 18 apresenta os resultados do questionário do Índice Internacional da Função Erétil (IIEF-15)-Capítulo "Função Orgásmica", antes, durante e depois da terapia com a associação de acordo com a presente invenção, com testosterona e com placebo. A associação de acordo com a presente invenção aumentou significativamente os resultados aos 3 meses ( $F=33,6$ ,  $P < 0,01$ ) e aos 6 meses ( $F=21$ ,  $P < 0,01$ ). A administração de testosterona aumentou significativamente os resultados aos 3 meses ( $F=12,6$ ,  $P < 0,01$ ) mas não aos 6 meses ( $F=2,3$ ,  $P=n.e.$ ). O placebo não induziu nenhuma alteração significativa no resultado.

### Quadro 18

Resultados respeitantes ao questionário do Índice Internacional da Função Erétil (IIEF-15)- capítulo "Satisfação Geral" antes durante e depois de administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam médias ± o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	Resultados
Undecanoato de testosterona	Antes da terapia	3,2 ± 0,6
40x2mg/dia	Durante a terapia	3,7 ± 1,1

---

	(3 meses)	
	Depois da terapia	4,4 ± 2,2
	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina	Antes da terapia	3,1 ± 0,6
1x2g/dia +	Durante a terapia	5,2 ± 1,5
acetil-L-carnitina 1x2g/dia	(3 meses)	
	Depois da terapia	7,1 ± 1,8
	(6 meses)	
Placebo	Antes da terapia	2,8 ± 0,7
	Durante a terapia	2,9 ± 0,5
	(3 meses)	
	Depois da terapia	3,1 ± 0,8
	(6 meses)	

Esses resultados indicam que a testosterona e a associação de acordo com a presente invenção são significativamente mais activas do que o placebo no aumento da satisfação geral dos doentes receptores do tratamento. Em particular, a associação de acordo com a presente invenção evidenciou-se significativamente mais activa do que a testosterona.

#### Exemplo 19

O Quadro 19 apresenta os resultados do questionário do DSM III antes, durante e depois da terapia com a associação de acordo com a presente invenção, com testosterona e com o placebo. A associação de acordo com a presente invenção induziu uma diminuição significativa nos resultados do DSM III quer aos 3 meses ( $F=19,2$ ;  $P<0,01$ ) quer aos 6 meses ( $F=13,0$ ;  $P<0,01$ ). A administração de testosterona induziu uma diminuição significativa nos resultados do DSM III aos 3 meses ( $F=4,07$ ;  $P<0,05$ ), mas não aos 6 meses ( $F=2,5$ ;  $P=n.e.$ ).



A administração de placebo induziu uma diminuição significativa nos resultados do DSM III aos 3 meses ( $F=7,75$ ;  $P<0,05$ ), mas não aos 6 meses ( $F=1$ ;  $P=n.e.$ ). Não foi detectada nenhuma diferença significativa entre os resultados obtidos aos 6 meses com placebo e testosterona ( $F<1$ ;  $P=n.e.$ ), enquanto o resultado obtido com a associação de acordo com a presente invenção foi significativamente inferior ( $F=17,4$ ;  $P<0,01$ ).

#### Quadro 19

Resultados respeitantes ao questionário da Escala de Depressão de Hamilton [Hamilton Depression Scale (DSM III)] antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam médias  $\pm$  o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	Resultados
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	6,6 $\pm$ 1,0
	Durante a terapia	5,8 $\pm$ 0,7
	(3 meses)	
	Depois da terapia	5,1 $\pm$ 1,3
Propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia	(6 meses)	
	Antes da terapia	6,3 $\pm$ 1,1
	Durante a terapia	4,7 $\pm$ 0,9
	(3 meses)	
Placebo	Depois da terapia	3,2 $\pm$ 1,1
	(6 meses)	
	Antes da terapia	6,8 $\pm$ 0,8
	Durante a terapia	5,8 $\pm$ 0,7
	(3 meses)	
	Depois da terapia	5,5 $\pm$ 1,1
	(6 meses)	

Esses resultados indicam que a associação de acordo com a invenção é significativamente mais activa do que a testosterona e o placebo (que exibem actividade semelhante) na melhoria do humor dos indivíduos receptores do tratamento.

#### Exemplo 20

O Quadro 20 apresenta os resultados do questionário da escala de fadiga antes, durante e depois da terapia com a associação de acordo com a presente invenção, com testosterona e com placebo. A combinação de acordo com a presente invenção induziu um aumento significativo sob o ponto de vista estatístico nos resultados aos 3 meses ( $F=12,2$ ;  $P<0,01$ ) e aos 6 meses ( $F=9,3$ ;  $P<0,01$ ).

A administração de testosterona induziu um aumento significativo sob o ponto de vista estatístico no resultado aos 3 meses ( $F=33,6$ ;  $P<0,01$ ) mas um aumento não significativo aos 6 meses ( $F=5,9$ ;  $P=n.e.$ ). O placebo não induziu alterações significativas no resultado.

#### Quadro 20

Resultados respeitantes à escala de fadiga antes, durante e depois da administração de undecanoato de testosterona (40x2mg/dia), propionil-L-carnitina 1x2g/dia + acetil-L-carnitina 1x2g/dia ou placebo durante 6 meses aos três grupos de 15 doentes cada. Os dados representam médias  $\pm$  o desvio padrão.

Tipo de terapia	Tempo de observação	Resultados
Undecanoato de testosterona 40x2mg/dia	Antes da terapia	$2,8 \pm 1,3$
	Durante a terapia (3 meses)	$1,1 \pm 1,0$
	Depois da terapia	$0,6 \pm 0,4$

---

	(6 meses)	
Propionil-L-carnitina	Antes da terapia	2,7 ± 1,3
1x2g/dia +	Durante a terapia	1,3 ± 1,1
acetil-L-carnitina 1x2g/dia	(3 meses)	
	Depois da terapia	0,5 ± 0,4
	(6 meses)	
Placebo	Antes da terapia	2,9 ± 0,8
	Durante a terapia	2,9 ± 0,8
	(3 meses)	
	Depois da terapia	3,0 ± 0,8
	(6 meses)	

Os resultados apresentados no Quadro 20 indicam que a testosterona e a associação de acordo com a presente invenção são significativamente mais activas do que o placebo no aumento da sensação de bem-estar geral nos doentes tratados. Os melhores resultados obtiveram-se com o composto de acordo com a presente invenção.

Ao contrário do placebo, ambas, a testosterona e a associação de acordo com a presente invenção, demonstraram serem capazes de atenuar os sintomas da andropausa.

Nenhum dos compostos ensaiados induziu alterações patológicas capazes de afectarem a região cervico-uretral. Em qualquer caso, relativamente à testosterona, como mencionado antes, o seu uso é ainda contra-indicado no caso de doença da região prostática bem como no início dos incómodos efeitos adversos no fígado, na estabilidade dos lípidos, nas doenças cardiovasculares e da próstata e nos distúrbios do sono e comportamentais.

Deve salientar-se que uma proporção importante de doentes com mais de 50 anos sofre de doenças da região

cervico-uretral, e portanto não pode ser tratada com testosterona (ver Critérios de exclusão).

A associação de acordo com a presente invenção pode por isso considerar-se como o fármaco de escolha no tratamento de doentes com sintomas associados ao envelhecimento, uma vez que, adicionalmente ao facto de ser mais activa do que a testosterona, a mesma pode utilizar-se em um maior número de doentes.

Lisboa, 6 de Maio de 2009

## REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de propionil-L-carnitina em associação com acetil-L-carnitina ou de um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, para a preparação de um medicamento, ou de um suplemento nutricional, para a prevenção e/ou o tratamento de distúrbios causados pela andropausa, escolhendo-se os referidos distúrbios no grupo constituído por líbido ou desejo sexual reduzida(o) e qualidade reduzida de erecções, incluindo as erecções nocturnas, depressão relacionada com o humor, fadiga.
2. Utilização de acordo com a reivindicação 1., na qual a andropausa é devida ao envelhecimento.
3. Utilização de acordo com a reivindicação 1., na qual a andropausa é provocada por castração química ou cirúrgica.
4. Utilização de acordo com a reivindicação 1., na qual se escolhe o sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico no grupo constituído por um cloreto, um brometo, um orotato, um aspartato ácido, um citrato ácido, o citrato de magnésio, um fosfato ácido, um fumarato e um fumarato ácido, o fumarato de magnésio, um lactato, um maleato e um maleato ácido, um mucato, um oxalato ácido, um pamoato, um pamoato ácido, um sulfato ácido, o fosfato de glucose, um tartarato, um tartarato ácido, o tartarato de magnésio, o sulfonato de 2-aminoetano, o sulfonato de magnésio e de 2-aminoetano, o tartarato de colina e um tricloroacetato.
5. Utilização de acordo com a reivindicação 1., na qual a propionil-L-carnitina em associação com a acetil-L-carnitina se apresentam sob uma forma de dosagem unitária contendo

entre 4,0 e 0,50g de sal interno de propionil-L-carnitina, e entre 0,50g e 4,0g de sal interno de acetil-L-carnitina, ou uma quantidade equimolar de um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

**6.** Utilização de acordo com a reivindicação 5., sob uma forma posológica unitária contendo 2g de sal interno de propionil-L-carnitina e 2g de sal interno de acetil-L-carnitina, ou uma quantidade equimolar de um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

**7.** Utilização de acordo com a reivindicação 5. ou 6., na qual se formulam simultaneamente a propionil-L-carnitina em associação com a acetil-L-carnitina, sob a forma de uma mistura, ou se formulam separadamente.

**8.** Utilização de acordo com a reivindicação 7., na qual a propionil-L-carnitina em associação com a acetil-L-carnitina se encontram sob uma qualquer forma apropriada para administração oral ou parentérica.

Lisboa, 6 de Maio de 2009

**RESUMO****"UTILIZAÇÃO DE CARNITINAS PARA A PREVENÇÃO OU O TRATAMENTO DE  
DISTÚRBIOS CAUSADOS PELA ANDROPAUSA"**

A presente invenção descreve a utilização de propionil-L-carnitina em associação com acetil-L-carnitina, ou de um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, na preparação de um medicamento, ou de um suplemento nutricional, para a prevenção ou o tratamento dos distúrbios da andropausa masculina induzidos pelo envelhecimento ou por castração química ou cirúrgica.