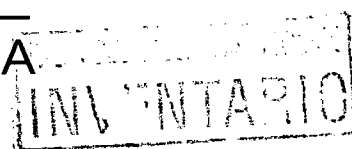




Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Promoción

División de Nu

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-110534-00000-0000

Fecha: 2010-09-07 16:08:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-110534

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE RACETAM
Y CARNITIDINA Y PROCESO PARA SU PREPARACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.

DOMICILIO SAO PAULO, BRASIL.

74. APODERADO JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

22. BOGOTÁ, D.C., SEPTIEMBRE 07/2010

PETITORIO			
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 10-110534- -00000-0000 Fecha: 2010-09-07 16:08:57 Dep. 2020-DIR.NUEVASCR Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO Act. 411 PRESENTACION Folios: 101	
de radicación			
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE			
SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
2 SOLICITANTE		IDENTIFICACION	
Nombre: BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA. Dirección: Nacionalidad o Domicilio: SAO PAULO, BRASIL Lugar de Constitución: BRASIL Teléfono: Fax: E- mail:		☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO		IDENTIFICACIÓN	
Nombre: JUAN CARLOS URIBE RESTREPO Dirección: CALLE 93B No. 12-48, Piso 4o. BOGOTA. D.C., COLOMBIA Teléfono: 6019660 Fax: 6114209 E- mail: tum@tumnet.com		☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número 79.159.313 TP 54.496	
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el numero de radicación (del poder).			
4 INVENTOR (ES) (72)		Nombre: i) JOSÉ ROBERTO DA COSTA PERREIRA, ii) MARCIO FALCI, iii) MAURICIO MATTEIS ALARIO Dirección: i) RUA BUENO BRANDÃO, 435- APTO.34, VILA NOVA CONCEIÇÃO, 04509 SÃO PAULO - SP, BRASIL, ii) RUA MARECHAL HASTIM-PHILO DE MOURA, 338, EDIFICIO JACARANDA, 12-A, VILA SUZANA, 05641-900 SÃO PAULO - SP, BRASIL, iii) RUA PAMPLONA, 163 - APTO 41, CERQUEIRA CESAR, 01405-000 SÃO PAULO - SP, BRASIL Nacionalidad o Domicilio: BRASIL (folio 104)	
5 Título (54)		COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE RACETAM Y CARNITINA Y PROCESO PARA SU PREPARACIÓN	
6 Número de reivindicaciones			
7 Clasificación Internacional (51)		A61K 31/4015 (2006.01) / A61K 31/20 (2006.01) / A61K 31/205 (2006.01)	
8 Prioridad ☒ SI ☐ NO		(33)País de Origen	(32) Fecha
		BRASIL	29.02.2008
9 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud o de la prioridad invocada a los: ☐ Inmediato ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses			
10 Comprobante de pago No.		Fecha	
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página			

11

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.

☒

Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.

☒

Poder, si fuere el caso.

☐

Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

☒

Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Resumen

☒

Descripción de la invención.

☒

Una o más reivindicaciones.

☒

Dibujos y/o planos necesarios.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico

☒

Arte final 12x12 cm.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

12

FIGURA CARACTERÍSTICA:

FIGURE 2

13

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

FIRMA:

C.C. 79.159.313

TP 54.496

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800172400-5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 73,515
FECHA : SEPTIEMBRE 2 DE 2010



No. 10-110534- -00000-0000

Fecha: 2010-09-07 16:08:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
TRIANA URIBE & MICHELSEN CONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	383696272	02/09/2010	3,894,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

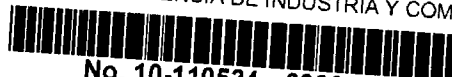
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT :

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 73,516
FECHA : SEPTIEMBRE 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-110534-00000-0000

Fecha: 2010-09-07 16:08:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
TRIANA URIBE & MICHELSEN CONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	383696272	02/09/2010	3,894,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
65 50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	1,690,000.00
	TOTAL :	\$ 1,690,000.00

SON: UN MILLON SEISCIENTOS NOVENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



NOTARIA SEXTA

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

CALLE 71A No. 15-22

CONMUTADOR: 540 28 20 - FAX: 312 68 86

Correo Electrónico: notaria6liquida1@etb.net.co

TERCERA COPIA DE LA ESCRITURA 4180

LAURA MICHELSEN NIÑO.

DE FECHA : 31 DE MAYO DE 2007

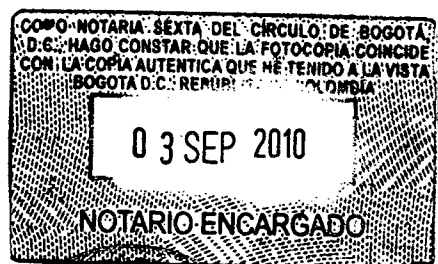
ACTO : PROTOCOLIZACION.

EXPEDICION: 13 DE MAYO DE 2008

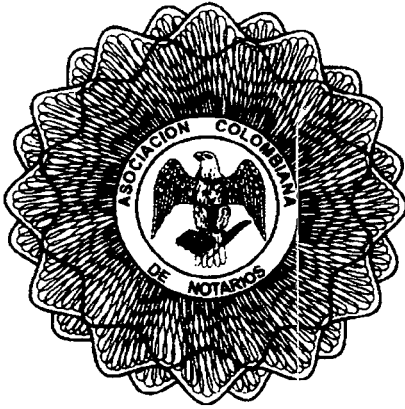
EN 6 HOJAS RUBRICADAS



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AA 6205112



ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO: 4180 --

No. CUATRO MIL CIENTO OCHENTA -- --

DE LA NOTARÍA SEXTA. (6ª.) DEL
CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C. -----

DE FECHA: TREINTA Y UNO (31) DE MAYO --

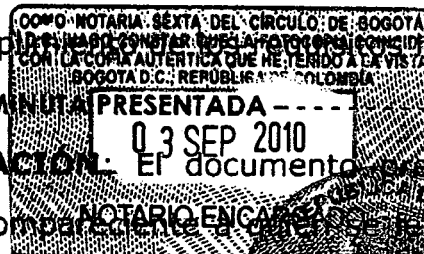
DEL AÑO DOS MIL SIETE (2007). -----

CLASE DE ACTO O CONTRATO: **PROTOCOLIZACIÓN.** -----En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia,
ante mí ----- **PABLO MENDEZ BARAJAS** -----Notario Sexto (6o)(E) de este Círculo Notarial, se otorgó la escritura
pública, que se consigna en los siguientes términos: -----Compareció la Doctora **LAURA MICHELSEN NIÑO**, mayor de edad,
vecina de esta ciudad, de estado civil casada, e identificada con la
cédula de ciudadanía número **39'783.287** de **Usaquén**, y
manifestó: -----

PRIMERO: Que presenta para su protocolización el siguiente documento: (i) El instrumento debidamente otorgado el once (11) de abril de dos mil siete (2007), por **CLEITON DE CASTRO MARQUES** y **DANTE ALARIO JUNIOR** en nombre y representación de la sociedad **BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.**, sociedad constituida y existente de acuerdo a las leyes de Brasil, domiciliada en la ciudad de Sao Paulo, SP, Brasil, contentivo del nombramiento como representantes para asuntos de Propiedad Intelectual e Industrial y contra la competencia desleal a los abogados, **FERNANDO TRIANA, LAURA MICHELSEN, JUAN CARLOS URIBE** y **JUAN PABLO TRIANA**. El anterior documento se encuentra legalizado y traducido con el cumplimiento de los requisitos legales.

HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN: El documento precedente fue leído en forma legal por la compareciente a quien se le advirtió



sobre las responsabilidades que el presente acto genera, no obstante lo cual y previa revisión minuciosa imparte su aprobación al verificar que no hay ningún error y por encontrar que expresa su voluntad en forma fidedigna, junto con el suscrito Notario, quien en esta forma lo autoriza. - - - - -

DERECHOS NOTARIALES: Según tarifa establecida en la Resolución 7880 del 28 de Diciembre de 2006, \$ 38.110.00 - - - - -

IVA 16% \$ 9.436.00 - - - - -

PAPEL NOTARIAL: Esta escritura se extendió en las hojas de papel sellado notarial distinguidas con los números : AA 6205112

EN BLANCO. EN BLANCO.

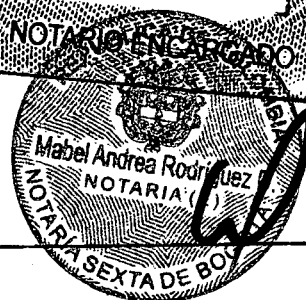
Laura Michelsen Niño
LAURA MICHELSEN NIÑO
 C.C. No. 39783287
 TEL: 6019660

HUELLA

EL NOTARIO SEXTO (60.)
 DE BOGOTÁ, D.C.

DEL CÍRCULO 3 SEP 2010

NOTARIO ENCARGADO





TRIANA, URIBE & MICHELSEN

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned, in representation of BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA., a Corporation duly organized in accordance with the laws of Brazil, domiciled at Av. Do Café, nº 277, Tour B, 7th floor, suite 703, São Paulo, SP, 04071-900, Brazil, enrolled at CNPJ/MF under no. 49.475.833/0003-60, in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint **FERNANDO TRIANA**, tpa. No. 45.265 c.c. No. 79.154.036; **LAURA MICHELSEN**, tpa. No. 67.897 c.c. No. 39.783.287; **JUAN CARLOS URIBE**, tpa. No. 54.493 c.c. No. 79.159.313 and **JUAN PABLO TRIANA**, tpa. 63.077 c.c. No. 79.487.222; domiciled at Calle 93 B No. 12-48 (204), Bogotá, D.C., Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property and intellectual matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second or third alternate representative is to replace the first or second one, or when the second or third is to replace the principal one. In such cases, the principal representative, shall state his intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in ceases of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second or third alternate in their turn cases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second or third alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first or second or third alternates in their turn shall end at such time.

REPRESENTACIÓN Y PODER

Yo (nosotros), abajo suscrito(s), en representación de BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA., sociedad legalmente organizada de acuerdo con las leyes de Brasil y con domicilio en Av. Do Café, nº 277, 7º andar, Torre B, conjunto 703, São Paulo, SP, 04071-900, Brasil, inscrita en el CNPJ/MF bajo el no.49.475.833/0003-60, por el presente nombro (nombramos) a **FERNANDO TRIANA**, tpa. No. 45.265 c.c. No. 79.154.036; **LAURA MICHELSEN**, tpa. No. 67.897 c.c. No. 39.783.287; **JUAN CARLOS URIBE**, tpa. No. 54.493 c.c. No. 79.159.313 y **JUAN PABLO TRIANA**, tpa. 63.077 c.c. No. 79.487.222; domiciliados en la Calle 93 B No. 12-48 (204), Bogotá, D.C., Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1ro. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo y tercer representantes suplentes hayan de reemplazar al primero, al segundo o al principal. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, o tercer suplente en su caso, o todos ellos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo o tercer suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero o segundo o tercer suplente en su caso.

Calle 93B No. 12-48 (204) Bogotá, C
Tels.: (57-1) 601 9660 - 621 5810 - Fax: (57-1) 601 9661
E-mail: tum@turnet.com Website: http://www.turnet.com



ESPAÑOL

EN

BLANCO



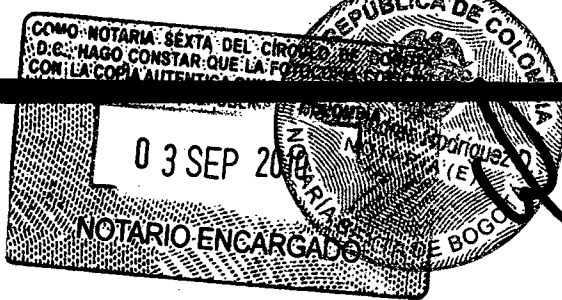
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, layout-designs of integrated circuits, utility models and industrial designs; the registration of marks and trade slogans; the deposit of commercial names and trade emblems; the obtainment of the declaration and authorization of denominations of origin; renewal, payment of the annuity fees, assignment, license, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of commercialization agreements and licenses of use of the above rights; b) Protection of trade secrets; c) Obtainment of plant variety protection; d) Obtainment of functioning licenses, health registrations and sale licenses any other petition before the sanitary or administrative authorities; e) Protection to the consumers and actions against restrictive commercial practices; f) Obtainment of copyright registrations for any type of artistic, literary, scientific, musical, video, films, video games, choreography works, software or any other production in the artistic, scientific or literary fields capable of being reproduced or expressed by any means known now or in the future; Registration of agreements related with the execution or transfer of intellectual property rights; Obtention of reduced postal tariff; g) Registration of domain names; their renewal, assignment, change of name, change of domicile and any other acts related with their management. h) Actions of repossession, of opposition, cancellation, nullity, infringement of rights, custom procedures, writ of mandamus, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits relating to all those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, file extraordinary remedies suches nullification and/or revision and/or supplication of court decisions, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a Power of Attorney.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial e intelectual y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, de los esquemas de trazado de circuitos integrados, modelos de utilidad y diseños industriales, el registro de marcas y de lemas comerciales; el depósito de nombres comerciales y enseñanzas; la obtención de la declaración y de la autorización de denominaciones de origen; su renovación, pago de anualidades de mantenimiento, traspaso, licencia, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de acuerdos de comercialización y de licencias de uso de esos derechos; b) Protección de secretos empresariales c) Obtención de la protección para variedades vegetales; d) Obtención y tramitación de todo lo relacionado con licencias de funcionamiento, registros sanitarios, licencias de venta y cualquier otra petición ante las autoridades sanitarias o administrativas; e) Protección del consumidor y acciones por practicas comerciales restrictivas f) Obtención del registro de derechos de autor para cualquier tipo de obra artística, literaria, científica, musical, videográfica, cinematográfica, coreográficas, o cualquier otra producción, en el campo artístico, científico, o literario capaz de ser reproducido o expresado por cualquier medio conocido ahora o por conocer en el futuro; Registro de contratos relacionados con la ejecución o transferencia de derechos intelectuales; Obtención de tarifa postal reducida; g) Registro de nombres de dominio, su renovación, traspaso, cambio de nombre, cambio de domicilio y demás actos relacionados con su administración. h) Las acciones reivindicatorias, de oposición, de cancelación, de nulidad, de infracción de derechos, de medidas cautelares, de medidas en frontera, de tutela, de concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con todos estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, presentar recursos extraordinarios de casación y/o revisión y/o suplica, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.



Given and Signed this/Dado y firmado hoy April, 11th; 2007 / 11 días del mes de Abril de 2007
in/en São Paulo, SP, Brazil / Sao Paulo, SP, Brasil
Signature/Firma

BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA.
Cleiton de Castro Marques – Dante Alario Junior – Directors / Directores



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN SÃO PAULO

Nº 183

"Si está conforme con el servicio prestado, díffase al Área de Quejas y Reclamos del Ministerio de Relaciones Exteriores, Carrera 6 Nº 9-46, Bogotá, D.C., Colombia; email: dquejas@mhrrext.gov.co"

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA: Que el señor SERGIO RICARDO PEREIRA quien como ESCRIBIENTE AUTORIZADO autentico la firma del signatario del poder precedente, ejercio en la fecha las funciones autorizadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; Que la compañía BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA. es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de BRASIL y cumple su objeto conforme a las mismas; Que CLEITON DE CASTRO MARQUES DANTE ALARIO JUNIOR quien(es) en su carácter de REPRESENTANTES LEGALES de la citada compañía conlora(n) el poder precedente y cuya(n) firma(s) fue(ron) autenticada(s) ante NOT. 24 SÃO PAULO - SP representante(s) legal(es) en este país.

El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del documento

São Paulo, 25 04. 2007

DERECHOS US\$ 29,00 (VEINTI NUEVE DOLARES)



CARLOS MARCELO AGUIRRE MONTEJO
CONSUL GENERAL

CONSULADO
DE COLOMBIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

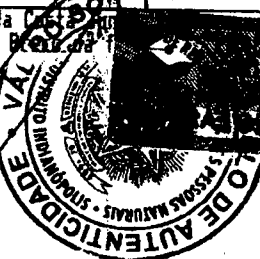
2007 MAY 22 A 11:50

OFICIAL REG. CIVIL PESSOAS NATURAIS DE INDIANÓPOLIS - 24º SUBDISTRITO
Av. João Castaldi, 679 - Tel 5543.1519 - OFICIAL: IRACEMA BOQUETTI MEROLA
Válido somente com selo de autenticidade
Reconheço, por semelhança, as firmas de: CLEITON DE CASTRO MARQUES e DANTE ALARIO JUNIOR.
São Paulo, 13 de Abril de 2007.
Em testemunho da verdade.

BOGOTÁ D.C.
24º SUBDISTRITO REGISTRO CIVIL
"INDIANÓPOLIS"

Sergio Ricardo Pereira
ESCREVENTE AUTORIZADO

Américo da Costa
BBB/200704131300081



COPIA NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.E. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON LA COPIA AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

03 SEP 2010

NOTARIO ENCARGADO



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

606387
Carlos Aguirre
CUTATAMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

TRADUCCION OFICIAL N° 4497 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN PORTUGUES EFECTUADA EL 23 DE MAYO, 2007, POR CONSUELO S. DE SANTA MARIA, C.C. 20.165.246 DE BOGOTA, INTERPRETE Y TRADUCTORA OFICIAL JURAMENTADA SEGUN RESOLUCION N° 8085 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA - BOGOTA - COLOMBIA -----

Sellos en idioma portugués que aparecen a continuación de un (1) documento escrito en español: - **REPRESENTACION Y PODER** - realizada por: - **BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA.**, de São Paulo, SP, Brasil, para: - **FERNANDO TRIANA, LAURA MICHELSEN, JUAN CARLOS URIBE y JUAN PABLO TRIANA.** - Dado y firmado en São Paulo, SP, Brasil a los 11 (once) días del mes de Abril de 2007. Firmado por: firma ilegible. -

Un (1) sello: - G.C.M. - Una (1) rúbrica ilegible. - JURIDICO. -

Un (1) sello: - OFICIAL DEL REG. CIVIL DE PERSONAS NATURALES DE INDIANÁPOLIS - 24° SUBDISTRITO. - Av. João Castaldi, 679. - Tel: 5543.1519 - Oficial: - IRACEMA BOQUETTI MEROLA. - Válido únicamente con la estampilla de Autenticidad - Reconozco por semejanza, las firmas de: CLEITON DE CASTRO MARQUES y DANTE ALARIO JUNIOR - São Paulo, 13 de abril de 2007. - En testimonio de la verdad - (fdo); firma ilegible. - Américo da Costa Junior - (08/20070413130008) - Escribiente Autorizado - (30/20070119160350) Precio de la (palabras ilegibles). -

Debidamente adherida una (1) estampilla: - COLEGIO NOTARIAL DEL BRASIL - ARPEN - Estado de São Paulo - FIRMA VALOR ECONOMICO - 2 - Números ilegibles AA103744 -

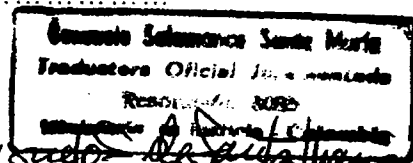
Un (1) sello: - Válido únicamente con la Estampilla de Autenticidad - 24° Oficial de Registro Civil de las Personas Naturales - Distrito Indianópolis - 24° SUBDISTRITO REGISTRO CIVIL "INDIANOPOLIS" - Sergio Ricardo Pereira - Escribiente Autorizado. -

Un (1) sello en español del Consulado General de Colombia en São Paulo, N° 183 - firmado por: - firma ilegible de: - Carlos Mauricio Acero Montejo, Cónsul General, con fecha del 25 / 04 / 2007, certificando: - 1) la firma y cargo de SERGIO RICARDO PEREIRA; 2) la existencia legal bajo las leyes del Brasil de la Compañía BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA.; - 3) la firma y cargo de: Cleiton de Castro Marques, Dante Alario Junior. -

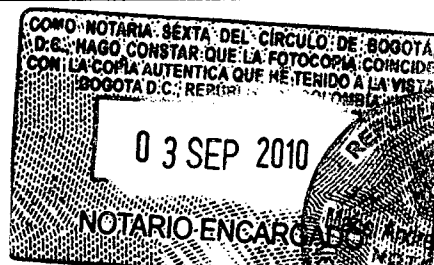
Pagado Impuesto de Timbre. - Derechos Consulares: - US\$ 29,00 - (US Veintinueve dólares). -

Un (1) sello en español del Ministerio de Relaciones Exteriores, N° 606387 - con fecha del 22 de Mayo de 2007, firmado por el Jefe de Legalizaciones, certificando la firma y cargo de Carlos Acero. -

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DEL DOCUMENTO ORIGINAL EN PORTUGUES QUE TENGO A LA VISTA. DOY FE.



C.C. 20.165.246



NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

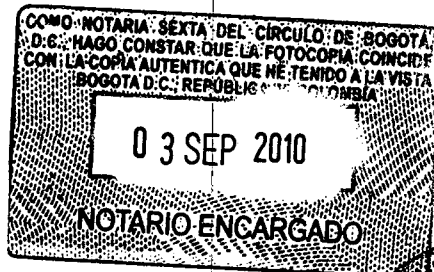
2007 MAY 25 A 9:43

Bcm
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

855494

Consulero Salazar
CUYA FIRMADA AUTENTICA EL
DOCUMENTO QUE SE PRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

23 MAY 2007

Ante mí **PABLO MENDEZ BARRALES**

NOTARIO SEXTO(E) DEL CIRCULO DE

BOGOTÁ

Identificación:

[Handwritten signature: Pablo Menéndez Barrales]

En presencia de (señalar el original) C.C.

79362463
79362463

y declaró ante mí que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya (s); y que el contenido del mismo es cierto.
En consecuencia se firma esta diligencia y se imprime huella dactilar.

[Handwritten signature]
79362463

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2007 MAY 28 P 2:44

Bom
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

856345
[Handwritten: Correo]
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA COTIZACIÓN CONCORDA
CON LA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

03 SEP 2010

NOTARIO ENCARGADO



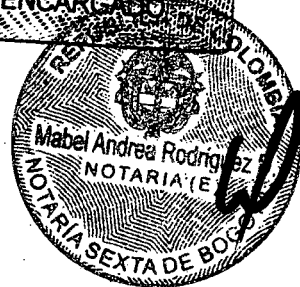
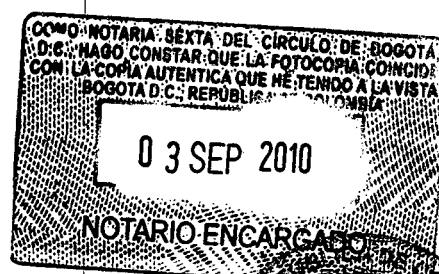
ES FIEL Y TERCERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA
PUBLICA NUMERO 4180 DE FECHA 31 DE MAYO DE 2007.

QUE EXFIDO EN 6 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES

BOGOTA D.C. 13 DE MAYO DE 2008.

POR EL NOTARIO SEXTO DE SANTIPE DE BOGOTA D.C.

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO ENCARGADO



Handwritten initials or mark, possibly "H.C."

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende: (a) una combinación de racetam y carnitina y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición farmacéutica de la invención comprende: (a) una combinación de piracetam y carnitina y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición de la invención puede incluir, en forma adicional, coenzima Q10, y, en forma opcional un agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico, por ejemplo, agente hipocolesterolémico, preferentemente estatinas, agente antiepiléptico, agente hipoglucémico, entre otros. La invención también se relaciona con un método para tratamiento y/o profilaxis de trastornos mitocondriales, incluyendo enfermedad de Alzheimer y mal de Parkinson. La invención también comprende el uso de la referida composición en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos mitocondriales, incluyendo enfermedad de Alzheimer y mal de Parkinson.

Antecedentes de la invención

En los últimos años, las investigaciones indican que un amplio espectro de dolencias están siendo asociadas con la variaciones en la función mitocondrial, incluyendo dolencias hereditarias y disfunciones mitocondriales asociadas con el envejecimiento y con dolencias neurodegenerativas relacionadas con el proceso de envejecimiento, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y el mal de Parkinson. Se encuentran mayores detalles sobre las condiciones médicas relacionadas con disfunciones mitocondriales en los trabajos de Maruszak y colaboradores (Maruszak, A., Gauweda-Walerich, K., Soltyszewski, I. y

Descripción

Żekanowski, C. *Mitochondrial DNA in pathogenesis of Alzheimer's and Parkinson's diseases*. Acta Neurobiol Exp 2006, 66:153-176).

También se incluyen en las condiciones médicas relacionadas con disfunciones mitocondriales las miopatías mitocondriales, o sea, un grupo de dolencias neuromusculares causadas por daños en las mitocondrias. A pesar de no existir un tratamiento específico para ninguna de las miopatías mitocondriales, se recomienda, para aliviar los síntomas de estas dolencias, la terapia física y las terapias con vitaminas, por ejemplo, riboflavina, con coenzima Q (CoQ10) y con carnitina (ver *Mitochondrial Miopathies Information Page*, disponible en Internet en http://www.ninds.nih.gov/disorders/mitochondrial_myopathy/mitochondrial_myopathy.htm, creado en 18/01/08).

Aunque todavía no se encuentre disponible un tratamiento eficaz de los trastornos mitocondriales, se han desarrollado algunos enfoques, que esencialmente implican terapia génica y terapia metabólica. En el caso de esta última, la creatina presentó resultados positivos en un estudio clínico realizado con 81 individuos (ver Zeviani, M. y Di Donato, S. *Mitochondrial disorders*, Brain 2004 127(10):2153-2172; doi:10.1093/brain/awh259). Zeviani y Di Donato también mencionan que, aunque la coenzima Q10 (CoQ10) no tenga una acción eficaz sobre las dolencias mitocondriales, mejora los efectos de la deficiencia de la CoQ10. En otras palabras, Zeviani y Donato confirman el efecto positivo de la administración de coenzima Q10 en los casos en que la deficiencia de esa coenzima repercute negativamente en las condiciones médicas vinculadas a las dolencias mitocondriales.

Es importante citar además una posible contribución al daño a las mitocondrias a causa de los efectos adversos de la terapia de hipercolesteremia basada en estatinas, toda vez que fue demostrado que dicho fármaco promueve la transición de

permeabilidad mitocondrial (ver, Velho, J.A., Okanobo, H., Degasperi, G.R., Matsumoto, M.Y., Alberici, L.C., Cosso, R.G., Oliveira, H.C.F. y Vercesi, A.F. *Statins induce calcium-dependent mitochondrial permeability transition*. Toxicology 219 (2006) 124-132).

La transición de permeabilidad mitocondrial (MPT, por sus siglas en inglés, *Mitochondrial Permeability Transition*) es un proceso de permeación no selectivo de la membrana mitocondrial más interna y que es típicamente promovido por la acumulación de cantidades excesivas de iones calcio y por una serie de varios compuestos y condiciones médicas. La permeabilización de la membrana mitocondrial más interna causada por la MPT genera la pérdida de componentes de la matriz mitocondrial, daño de la funcionalidad mitocondrial e hinchamiento sustancial de las organelas, con consecuente ruptura de la membrana mitocondrial más externa y liberación de citocromo C.

La relación entre la excesiva acumulación de calcio mitocondrial y la MPT es el estrés oxidativo. La comprobación de este hecho se basa en una gran cantidad de experimentos que utilizan células intactas en donde la muerte celular inducida por condiciones que implican la MPT puede ser evitada mediante el uso de antioxidantes (ver A.J. Castilho R.F. y Vercesi A.E. *Mitochondrial permeability transition and oxidative stress*-Kowaltowski- FEBS Letters 495 (2001) 12-15).

La MPT inducida por calcio es aumentada mediante una variedad de compuestos denominados inductores, los cuales incluyen fosfatos inorgánicos, oxidantes de nucleótidos piridínicos, estatinas y hormonas tiroideas. La mayoría de estos inductores son capaces de aumentar el estrés oxidativo mitocondrial inducido por calcio o reaccionar con grupos tiol de proteína de membrana.

Las moléculas del grupo racetam son definidas como una clase de drogas nootrópicas que poseen un núcleo de pirrolidina. El término "drogas nootrópicas" se refiere a la clase de compuestos que aumentan el funcionamiento cognitivo del ser humano. Dichas

5 moléculas activan los receptores tipo glutamato que son co-localizados con receptores colinérgicos, promoviendo así su actividad en el mejoramiento del funcionamiento cognitivo humano.

El piracetam (2-oxo-pirrolidona) fue el primer fármaco del grupo racetam en ser identificado, a mediados del 1960 (ver

10 patente GB 1039113). Dicho compuesto es normalmente utilizado en demencia causada por Alzheimer y otras dolencias neuro-degenerativas y/o asociadas con el envejecimiento y reducción de las capacidades cognitivas y de la memoria.

Una de las más importantes características del piracetam es

15 su capacidad de mejorar la energía cerebral, especialmente bajo condiciones de déficit de ATP (adenosina trifosfato).

Los resultados de experimentos en ratas realizados por Bogolepov y otros (Bogolepov NN, Gusev EI, Burd GS, Buklina SB. [Ultrastructural aspects of acute cerebral ischemia during

20 *nootropil administration (experimental study)*] Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova. 1983; 83(7):984-90) sugieren la existencia de una conexión entre la capacidad del Piracetam de normalizar el metabolismo de ATP, estimular la síntesis de fosfolípidos y la función ribosómica y aumentar la utilización de

25 glucosa.

En conformidad con la lógica de Bogolepov y otros, otros estudios realizados en animales mostraron que el Piracetam acelera el restablecimiento del animal a partir de un estado de hipoxia. Un estudio clínico controlado, divulgado en 1989, indicó

30 un efecto "significativamente positivo" del Piracetam en el aumento del flujo sanguíneo cerebral, de la tasa metabólica de utilización de oxígeno cerebral y de la tasa metabólica de

glucosa cerebral con relación a la función cerebral humana crónicamente comprometida, como en el caso de demencia senil del tipo Alzheimer (vide South MA James, *Piracetam - the original nootropic*, disponible en Internet <http://www.smart-drugs.com/ias-piracetam.htm>, creado en 18/01/08).

Son también importantes los hallazgos de Novikov y otros. (Novikov VE, Kovaleva LA. [The effect of nootropic agents on brain mitochondrial function in the dynamics of craniocerebral trauma from the age aspect] Eksp Klin Farmakol. 1998 Mar-Apr; 61(2):65-8) y Gabryel y otros. (Gabryel B, Adamek M, Pudelko A, Malecki A, Trzeciak HI, *Piracetam and vinpocetine exert cytoprotective activity and prevent apoptosis of astrocytes in vitro in hypoxia and reoxygenation*. NeuroToxicol (2002) 1:19-31). Novikov y otros mostraron que el Piracetam evita modificaciones mitocondriales y mejora la capacidad de las mitocondrias durante el desarrollo de edema traumático del cerebro. Por su parte, Gabryel y otros., en un estudio *in vitro* sobre una posible acción protectora de Piracetam y Vinpocetina contra daños de hipoxia de astrocitos, verificaron que estos fármacos reducen significativamente el número de células apoptóticas durante condiciones de hipoxia. El efecto apoptótico de estos fármacos fue corroborado por las siguientes condiciones: (i) estímulo de la función mitocondrial, (ii) aumento de ATP intracelular e (iii) inhibición de la actividad de caspasa-3.

Por todas estas características benéficas, el Piracetam es sugerido para uso en diversos tratamientos de trastornos neuronales. Por ejemplo, en el documento US 5668117 se menciona que el Piracetam puede ser combinado con agentes de captura de carbonilo en el tratamiento de dolencias neurológicas y sintomatología clínica etiológicamente relacionada con dichas dolencias a razón de su posible acción sobre condiciones médicas de degeneración de neuronas asociada con el proceso de

envejecimiento. En forma adicional, en el documento US 7226916 se describe que el Piracetam es apropiadamente incluido en preparaciones farmacéuticas que se destinan al tratamiento de degeneración de la función cerebral, preparaciones que pueden
5 incluir, también, Coenzima Q10.

Keil y colaboradores (ver Keil U., Scherping I., Hauptmann S., Schuessel K., Eckert A., Müller W.E. *Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress. British Journal of Pharmacology* (2006) 147, 199-208. doi:10.1038/sj.bjp.0706459; publicado online el 14 de noviembre
10 de 2005) realizaron un importante trabajo sobre los beneficios del Piracetam relativos a las acciones nootrópicas y de la reducción de los síntomas neuropatológicos causados por el envejecimiento. En esta publicación se menciona que este fármaco
15 tiene la capacidad de mejorar la disfunción mitocondrial asociada con el estrés oxidativo y/o con el envejecimiento.

La carnitina, también conocida como vitamina BT, es un compuesto de amonio cuaternario que está presente, principalmente, en el músculo de los animales vertebrados, siendo
20 producido *in vivo*. La carnitina está involucrada en el proceso de transferencia de ácidos grasos a través de las membranas mitocondriales. La deficiencia de la carnitina primaria es una condición médica que impide que el cuerpo utilice grasa para producir energía. La carnitina puede estar en las formas de D-
25 carnitina, L-carnitina, DL-carnitina, acetil-L-carnitina, alcanoil-L-carnitina, propinoil-L-carnitina, butiril-L-carnitina, valeril-L-carnitina y isovaleril-L-carnitina (ver *Primary carnitine deficiency*, disponible en Internet en <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=primarycarnitinedeficiency>, y
30 *Carnitine Information Page*, disponible en Internet en <http://www.anyvitamins.com/carnitine-info.htm>, ambos creados el 18/01/08, y WO 9901126). También se conoce el hecho de que la

acetil-L-carnitina tiene acción sobre dolencias neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer y mal de Parkinson (ver *Acetyl-L-carnitine*, en Internet en <http://www.pdrhealth.com/drugs/altmed/altmed-mono.aspx?contentFileName=ame0463.xml&contentName=Acetyl-L-carnitine&contentId=618>, creado el 18/01/08).

Pastorino y otros (ver Pastorino JG, Snyder JW, Serroni A, Hoek JB, Farber JL. *Cyclosporin and carnitine prevent the anoxic death of cultured hepatocytes by inhibiting the mitochondrial permeability transition*. J Biol Chem. 1993 Jul 5; 268(19):13791-8) estudiaron el efecto de la L-carnitina sobre el daño mitocondrial. Mostraron, en su estudio, que existe una estrecha correlación entre la inhibición del transporte de electrones mitocondriales resultantes del tratamiento con L-carnitina y la prevención de la transición de permeabilidad en mitocondrias aisladas de cultivo de hepatocitos. La capacidad de la L-carnitina de proteger hepatocitos en cultivo es una consecuencia de su capacidad de evitar la transición de permeabilidad mitocondrial. Por ende, tanto la muerte celular inducida por anoxia como la inhibición de transporte de electrones están asociadas con las modificaciones mitocondriales relacionadas con el mecanismo independiente del mantenimiento del potencial de la membrana y de las reservas celulares de ATP.

La Coenzima Q, también denominada co-enzima Q10 (2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil benzoquinona), CoQ10, ubiquinona, ubidecarenona y vitamina Q10, es un compuesto derivado de las benzoquinonas encontrado en la mayoría de los tejidos humanos y que posee un papel importante en la producción de ATP. Se conoce el hecho de que la CoQ10 tiene acción, científicamente comprobada, en una serie de condiciones médicas, tales como hipertensión, enfermedad de Alzheimer, angina, cardiomiopatía, distrofias musculares, mal de Parkinson, entre otras (ver: (i)

Introduction to Coenzyme Q10, disponible en Internet en <http://faculty.washington.edu/ely/coenzq10.html>, y *Coenzyme Q10*, disponible en Internet en http://www.mayoclinic.com/health/coenzyme-q10/NS_patient-coenzymeq10, creados en 18/01/08).

A razón de sus acciones benéficas sobre el metabolismo, la carnitina y la Coenzima Q10 son utilizadas en terapias de condiciones médicas que implican procesos neurodegenerativos o cardiopáticos, especialmente cuando el individuo bajo tratamiento precisa hacer uso de un fármaco del grupo de las estatinas.

La prescripción de estatinas frecuentemente apunta a la prevención efectiva y la reducción del riesgo del desarrollo de dolencias de las arterias coronarias por la reducción de los niveles sanguíneos de colesterol. A pesar de que una gran cantidad de evaluaciones clínicas han revelado la eficacia y relativa seguridad de las estatinas, se han divulgado diversos efectos adversos, los cuales involucran, principalmente, la función hepática, el músculo esquelético y los nervios periféricos. Las miopatías son los efectos adversos relatados con más frecuencia. De hecho, la principal razón de discontinuidad del tratamiento de hipercolesterolemia con estatinas es, en general, la aparición de dolores musculares.

Se sabe que las estatinas provocan efectos adversos, especialmente en el régimen de tratamiento prolongado. Chapman y Carrie (Chapman, J. y Carrie, A.; *Mechanisms of Statin-Induced Myopathy - A Role for the Ubiquitin-Proteasome Pathway*; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25; 2441-2444) realizan una descripción detallada de los efectos colaterales causados por las estatinas, especialmente los relacionados con la influencia de la terapia de colesterol y de los trastornos del metabolismo de la ubiquinona (CoQ10) sobre el músculo esquelético humano y la función mitocondrial.

A la luz de estos efectos adversos, se proponen combinaciones de estatinas con fármacos con actuación sobre el metabolismo y/o función mitocondrial, esencialmente con la CoQ10 y la carnitina. Se pueden citar como ejemplos de dichas combinaciones:

- Coenzima Q10 y estatina - descrita en WO0243721; US2002058026; WO0185155; US5316765; EP383432; y
- carnitina y estatina - descrita en WO2000074675; WO9901126;

Otro ejemplo representativo de los efectos adversos causados por agentes terapéuticos asociados con trastorno mitocondrial y/o metabólico y el grupo de los fármacos antiepilépticos (anticonvulsivos). Se sabe que estos agentes terapéuticos influyen de manera negativa el metabolismo óseo en virtud de varias anormalidades bioquímicas del metabolismo óseo, incluyendo hipocalcemia, hipofosfatemia, bajos niveles de vitamina D y aumento en la PTH (hormona paratiroidea) (ver, Valsamis, H.A., Arora, S.K., Labban, B. y McFarlane, S.I. *Antiepileptic Drugs and Metabolism*. Nutrition & Metabolism 2006, 3:36).

Como se muestra en la descripción del arte previo, no está disponible, hasta ahora, una combinación de fármacos que conjuga los efectos benéficos de compuestos de la clase de racetam (por ejemplo, piracetam) como los de la carnitina. En forma adicional, no existe ningún medicamento que una tal combinación con CoQ10, o con agentes terapéuticos relacionados al trastorno mitocondrial y/o metabólico, buscando reducir los efectos adversos de las terapias basadas en agentes de tratamiento de dichos trastornos, por ejemplo, agentes hiporcolesterolémicos, hipoglucémicos, antiepilépticos, entre otros.

Resumen de la invención

La presente invención tiene por objeto las composiciones farmacéuticas y el método para el tratamiento y profilaxis de una

condición médica, incluyendo un proceso degenerativo, una dolencia, un efecto adverso de una terapia o toxicidad de un fármaco inducido por disfunción o trastorno mitocondrial. Por esto, la invención busca proveer una composición farmacéutica basada en el efecto sinérgico de la combinación de por lo menos un compuesto de la clase de racetam con carnitina. En forma adicional, la invención se refiere a la provisión de una combinación de por lo menos un compuesto de la clase de racetam y carnitina con Coenzima Q10 y, en forma adicional, con un agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico para minimizar los efectos adversos de dicho agente. De acuerdo con la invención, la combinación de por lo menos un compuesto de la clase de racetam + carnitina y la CoQ10 y el agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico puede estar en la misma forma farmacéutica o en formas farmacéuticas separadas.

En una primera realización, se provee una composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la clase de racetam o su sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros; (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de la carnitina o su sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la carnitina utilizada en la composición de la invención es seleccionada del grupo que consiste de L-carnitina, D-carnitina, DL-carnitina, acetil-L-carnitina, alcanoil-L-carnitina, propinoil-L-carnitina, butiril-L-carnitina, valeril-L-carnitina e isovaleril-L-carnitina. Más preferentemente, de acuerdo con la invención, la carnitina es L-carnitina.

En una segunda realización, se provee una composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la clase de racetam o su

sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros; (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de la carnitina o su sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros; (c) una cantidad terapéuticamente eficaz de Coenzima Q10 y (d) un vehículo
5 farmacéuticamente aceptable.

En una tercera realización, se provee una composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la clase de racetam o su sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros; (b) una cantidad
10 terapéuticamente eficaz de carnitina o su sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros; (c) una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico; y (d) un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, también, la
15 composición puede contener, en forma adicional la combinación de piracetam con carnitina, una cantidad terapéuticamente eficaz de Coenzima Q10. Preferentemente, el agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico es seleccionado entre el agente hipocolesterolémico del grupo de las estatinas, agente
20 hipoglucémico y agente antiepiléptico.

En consecuencia, la composición farmacéutica de la invención puede ser usada además en la prevención o tratamiento de toxicidad y/o los efectos colaterales inducidos por un fármaco o de condiciones asociadas con estrés oxidativo, como por ejemplo,
25 la hipoxia, la hipoglucemia y el envejecimiento.

Una cuarta realización de la invención se relaciona con un método de tratamiento de trastornos mitocondriales que comprende la administración de una composición farmacéutica como se definió en las realizaciones anteriores. La administración de la
30 combinación de por lo menos un compuesto de la clase de racetam + carnitina, CoQ10 y agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico puede ser una administración de

cualquier combinación de tres de los fármacos o de los cuatro, presentes en la misma forma farmacéutica; o puede ser una co-administración de la combinación de por lo menos un compuesto de la clase de racetam + carnitina, de la CoQ10 y del agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico presentes en formas farmacéuticas separadas. Preferentemente, la terapia de trastornos mitocondriales se refiere al tratamiento de neuropatologías causadas por el proceso de envejecimiento, incluyendo enfermedad de Alzheimer y mal de Parkinson o al tratamiento de miopatías etiologicamente relacionadas con disfunciones mitocondriales y/o metabólicas. Preferentemente, la terapia de disfunciones o trastornos metabólicos se refiere al tratamiento de la condición médica seleccionada del grupo de hipercolesterolemia, hiperglucemia y epilepsia.

Además, la invención provee un método de tratamiento y/o prevención de los efectos colaterales relacionados con trastornos mitocondriales, inducidos por un fármaco, que comprende administrar a un mamífero una combinación de racetam y carnitina.

Breve Descripción de las Figuras

Figura 1. Efecto de diferentes dosis de Sinvastatina en el hinchamiento mitocondrial a través de la curva de dosis-respuesta de calcio y sinvastatina.

Figura 2. Efecto de la combinación de L-carnitina y Piracetam sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por Sinvastatina.

Figura 3. Efecto de la combinación de L-carnitina y Piracetam sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por Pravastatina.

Figura 4. Efecto de la combinación de L-carnitina y Piracetam sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por Lovastatina.

Figura 5. Efecto de la Coenzima Q sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por Sinvastatina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige al tratamiento de condiciones médicas que implican trastornos mitocondriales, incluyendo las miopatías mitocondriales, las citopatologías, los trastornos de la carnitina (deficiencia del transporte de la carnitina a las células), jaqueca y encefalopatías y los trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer y el mal de Parkinson. Información más detallada sobre las disfunciones o trastornos mitocondriales se puede encontrar en el sitio de Internet <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mitosyn.html>.

A fin de precisar el alcance de protección buscado por la presente invención, algunas definiciones de los términos empleados en las reivindicaciones se brindan a continuación.

- 15 - Agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico intenta significar un fármaco que es utilizado en la terapia de minimización o reversión de una condición médica que comprende una disfunción mitocondrial o metabólica, como, por ejemplo, miopatía, neuropatía, hipercolesterolemia, hiperglucemia, epilepsia. Los ejemplos de agentes terapéuticos son: agentes hipocolesterolémicos, por ejemplo, estatinas; oxidantes de nucleótidos piridínicos, por ejemplo, acetoacetato; hormonas tiroideas; agentes antiepilépticos.
- 20
- 25 - Cantidad terapéuticamente eficaz intenta significar la dosis diaria necesaria para la minimización o reversión de una condición médica que comprende una disfunción mitocondrial y/o metabólica.
- 30 - Sales farmacéuticamente aceptables intenta significar las formas salinas de los principios activos de la composición de la invención, incluyendo, mas no limitándose a (i) sales

de adición de ácidos no-tóxicas formadas por dichos principios activos con ácidos inorgánicos, tales como, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, o con ácidos órgano-carboxílicos, tal como gluconato o con ácidos órgano-sulfónicos, tales como mesilato y besilato, (ii) sales de metales, preferentemente sales de metal alcalino no-tóxicas, incluyendo sales de sodio o potasio, formadas por dichos principios activos con bases de estos metales y ajuste del pH al valor apropiado.

- 10 - Vehículo farmacéuticamente aceptable intenta significar cualquier sustancia o sustancias inertes usadas como vehículo o diluyente para cualquiera de los principios activos de la composición de la presente invención.
- 15 - RACETAM intenta significar drogas nootrópicas que poseen un núcleo de pirrolidina. Tales compuestos incluyen, mas no se restringen a Piracetam, Luracetam, Fasoracetam, Nebracetam Rolziracetam, Nefiracetam, Levetiracetam, Etiracetam Pramiracetam, Oxiracetam, Aniracetam, Fenilpiracetam, Coluracetam, Brivaracetam, Seletracetam, Rolipram, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o sus isómeros.
- 20 - INHIBIDOR DE HMG CoA intenta significar cualquier sustancia adecuada para uso humano y veterinario de promoción o bloqueo de enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa, inhibiendo, por lo tanto, la conversión de grasa en colesterol. Dichas sustancias incluyen, mas no están
- 25 limitadas a las estatinas, las cuales incluyen, mas no se restringen a sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina, rosuvastatina, sales
- 30 farmacéuticamente aceptables de las mismas y sus isómeros.

La composición farmacéutica de la presente invención se basa en el sinergismo inesperado entre por lo menos un fármaco del

15

grupo racetam y la carnitina, en donde sinergismo posibilita el tratamiento de trastornos mitocondriales concomitantemente con terapia de deficiencia de CoQ10 y de disfunciones metabólicas, tal como la hipercolesterolemia, o la diabetes de síndrome metabólico, y de disfunciones neurodegenerativas asociadas al proceso de envejecimiento.

Para comprobar el sinergismo de la combinación de por lo menos un principio activo del grupo racetam con carnitina, fueron realizados experimentos *in vitro* utilizando pequeñas dosis de piracetam, L-carnitina y piracetam + L-carnitina. En forma sorprendente, la combinación de estos dos fármacos, aplicados en la misma dosis usada para cada uno de ellos cuando se administran en forma aislada, presentó acción protectora significativa de las mitocondrias, por daño inducido por la sinvastatina. Como se mencionó anteriormente, las estatinas tiene, como efecto adverso, acción deletérea sobre las mitocondrias por ser una de las causas de la MPT, ocasionando, inclusive, la aparición de miopatías en el tratamiento de hipercolesterolemia de medio a largo plazo.

La concentración de por lo menos un principio activo del grupo racetam, por ejemplo, piracetam, en la composición de la presente invención corresponde a una dosis diaria de 100 mg a 12 g, pudiendo estar en forma de dosis única o dosis múltiple en formas farmacéuticas apropiadas.

La carnitina de la composición de la invención puede estar en cualquiera de sus formas, incluyendo, mas no limitándose a, L-carnitina, D-carnitina, DL-carnitina, acetil-L-carnitina, alcanoil-L-carnitina, propinoil-L-carnitina, butiril-L-carnitina, valeril-L-carnitina, isovaleril-L-carnitina. La concentración de la carnitina corresponde a una dosis diaria de 100 mg a 6 g, pudiendo ser de dosis única o distribuida en dosis múltiples.

La concentración de la Coenzima Q10 en la composición de la invención corresponde a una dosis diaria de 5 mg a 200 mg, en dosis única o dosis múltiples.

En forma adicional, de acuerdo con la invención, la
5 proporción de los componentes de la combinación carnitina:racetam, por ejemplo, piracetam, puede variar en el rango de 1:1 a 1:10. Las proporciones preferidas de carnitina:racetam, por ejemplo, piracetam, son 1:1; 1:1,3 o 1:1:2 cuando está presente la CoQ10.

10 El agente de terapia metabólica de la composición de la invención puede ser cualquier fármaco dirigido para el tratamiento de una disfunción del metabolismo, tal como la hipercolesterolemia. Preferentemente, dicho agente de terapia metabólica es seleccionado del grupo de las estatinas que
15 incluyen: sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina y rosuvastatina, sus sales farmacéuticamente aceptables o isómeros. La concentración del agente de terapia metabólica corresponde la dosis diaria comúnmente utilizada en
20 medicamentos antilipémicos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden los ingredientes activos (combinación de por lo menos un principio activo del grupo racetam, por ejemplo, piracetam, con carnitina, pudiendo incluir, en forma adicional, Coenzima Q10; la
25 combinación de por lo menos un principio activo del grupo racetam, por ejemplo, piracetam + carnitina puede incluir, en forma adicional, un agente terapéutico relacionado con el trastorno mitocondrial y/o metabólico con o sin CoQ10, y un vehículo que además de ser farmacéuticamente aceptable debe ser
30 compatible con los otros componentes de la formulación, dichas composiciones pudiendo estar en cualquier forma farmacéutica.

Ejemplos de tales formas farmacéuticas son (i) comprimido, opcionalmente revestido, masticable, efervescente, en multicapas o soluble; (ii) píldoras; (iii) polvo opcionalmente dispersable o efervescente; (iv) cápsulas de cualquier tipo, como por ejemplo, 5 cápsula gelatinosa dura, cápsula gelatinosa blanda y amilácea; (v) pastillas; (vi) granulados, opcionalmente en forma de micropartículas o de microcápsulas, o en preparaciones vectorizadas, como por ejemplo, las liposomas; (vii) supositorios, (viii) soluciones opcionalmente orales, nasales, 10 oftálmicas; (ix) inyectable (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular e intravenosa); (x) suspensiones; (xi) jarabes; (xii) infusión; entre otras. Las soluciones, suspensiones o jarabes de administración oral pueden estar, por ejemplo, en presentaciones farmacéuticas del tipo frasquillo, frascos, 15 ampollas, etc. También están incluidas en la presente invención las composiciones de acción rápida, las de acción prolongada y las de liberación retardada. Las formas farmacéuticas preferidas de la invención son las soluciones o suspensiones de administración oral, preferentemente en la presentación 20 farmacéutica de frasquillo, de vidrio o plástico.

En el caso de que la forma farmacéutica sea una solución o suspensión de administración oral, o vehículo farmacéuticamente aceptable, puede incluir solventes y co-solventes, tampones, conservantes, colorantes, saborizantes, edulcorantes, agentes de 25 reducción, agentes aglutinantes, agentes secuestradores, tensoactivos, componentes para el ajuste de pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio), agentes de suspensión, antioxidantes, entre otros. Los solventes o medios de suspensión pueden ser: agua purificada y/u otros solventes hidrofílicos (por 30 ejemplo, etanol, DMSO, propilen glicol, PEG) o hidrofóbicos (por ejemplo, aceites). Los co-solventes pueden ser: etanol, propilen glicol, glicerol, entre otros. Los conservantes pueden ser: fenoles, parabenos, ácido benzoico. Los agentes reductores pueden

ser: vitamina E, ácido ascórbico, etc. Lo esencial es que cualquiera de estos excipientes o aditivos estén dentro de las exigencias de calidad para uso humano y veterinario establecidas por las autoridades competentes.

5 En el caso de que la forma farmacéutica de la composición de la invención sea un comprimido, puede incluir uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste de diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, colorantes y agentes saborizantes. El diluyente puede ser uno o más entre carbonato de calcio, 10 fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa pulverulenta, dextratos, dextrinas, excipientes de dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pre-gelatinizado, sacarosa, azúcar compresible y azúcar de 15 confitería, y en particular puede ser lactosa. El aglutinante puede ser uno o más entre metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, etilcelulosa, alcohol polivinílico, pululana, almidón pre-gelatinizado, agar, goma adragante, derivados de ácido 20 algínico y propilen glicol, y alginato, y en particular puede ser polivinilpirrolidona. El desintegrante puede ser uno o más entre hidroxipropilcelulosa substituida de bajo peso molecular, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, croscarmelosa de sodio, almidón, 25 almidón glicolato de sodio, celulosa cristalina, hidroxipropil almidón, y almidón parcialmente pre-gelatinizado.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser preparadas por procesos conocidos del arte previo.

La presente invención también se refiere a un método para 30 tratamiento de trastornos mitocondriales que comprende la administración a un individuo que necesita tratamiento de una

cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la invención.

El término "trastornos mitocondriales" intenta incluir todas las disfunciones de las mitocondrias susceptibles de tratamiento sistémico, incluyendo, mas no restringiéndose a miopatías mitocondriales, citopatologías, trastornos de carnitina (deficiencia de transporte de carnitina para las células), deficiencia de Coenzima Q10, jaqueca y encefalopatías y trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer y mal de Parkinson.

En forma adicional, el método de la invención comprende las terapias de disfunciones metabólicas que implican el uso de fármacos con efectos adversos, los cuales repercuten en las mitocondrias y que generan o amplían las citopatologías, tales como las miopatías y los trastornos neurodegenerativos. Un importante ejemplo del método de la invención es la terapia de hipercolesterolemia con el uso de la composición de la invención en donde el agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico es una estatina del grupo que incluye, mas no se limita a, sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina y rosuvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus isómeros.

El método de la presente invención comprende la administración de la composición de la invención en dosis única o en dosis múltiples que corresponde a la dosificación diaria necesaria para atenuar o eliminar la disfunción mitocondrial y/o metabólica. Esta dosificación se encuentra en el rango de 100 mg a 12 g para por lo menos un principio activo del grupo racetam, por ejemplo, piracetam; en el rango de 100 mg a 6 g para la carnitina; y en el rango de 5 mg a 200 mg para la Coenzima Q10.

En forma adicional, es un objeto de la invención la composición que comprende: (a) combinación de por lo menos un principio activo del grupo racetam, por ejemplo, piracetam o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros con carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros; y (b) sustancias que interfieren positivamente en el metabolismo celular. Ejemplos de dichas sustancias son los donantes de radical metilo, tales como acetil metionina, betaína y ácido fólico en dosis normalmente utilizadas en preparaciones farmacéuticas, como, por ejemplo, 400 mg (acetil metionina), 500 mg (betaína) y 800 mg (ácido fólico).

A continuación se brindan ejemplos de realizaciones de la invención. Sin embargo, se debe entender que dichos ejemplos y realizaciones se brindan solamente con fines ilustrativos y que varias modificaciones o cambios, a raíz de las realizaciones reveladas en la presente, serán evidentes a los especialistas en la técnica y deben estar incluidas dentro del espíritu y alcance de esta descripción y alcance de las reivindicaciones que siguen.

EJEMPLOS

En los ejemplos presentados a continuación, se realizaron experimentos con mitocondrias aisladas de hígado de ratas con el objetivo de demostrar la actividad protectora de los compuestos L-carnitina, piracetam, y combinaciones de los mismos, en respuesta al hinchamiento mitocondrial provocado por estatinas y otros.

Las mitocondrias fueron aisladas de los hígados de ratones (MHR) adultos utilizando una técnica de centrifugación diferencial, de acuerdo con SCHNEIDER y HOGEBOM (1951), después de ayuno de 12 h. El hígado, retirado después de la muerte del animal por concusión cerebral, fue lavado en solución de sacarosa 250 mM con tampón 10 mM de HEPES pH 7,2 y 0,5 mM de EGTA, cortado con tijera y homogenizado en homogenizador Potter-Elvehjem. El

material fue centrifugado a 2500 x g por 10 minutos. El sobrenadante resultante fue centrifugado durante 10 minutos a 8000 x g, retirándose la fase lipídica superior con pipeta Pasteur. El sobrenadante fue descartado y su sedimento resuspendido en 250 mM de sacarosa, 5 mM de HEPES pH 7,2 y 0,3 mM de EGTA, y nuevamente centrifugado como la condición anterior. Una fracción mitocondrial fue resuspendida en la misma solución, exenta de EGTA, en una concentración de aproximadamente 80 mg de proteína por mililitro de suspensión mitocondrial.

10 Los experimentos con mitocondrias aisladas fueron realizados a 30 °C en medio de reacción estándar que contenía 125 mM de sacarosa, 65 mM de clorato de potasio, 10 mM de HEPES pH 7,2, y 2 mM de fosfato. Fue utilizado como substrato 5 mM de malato, piruvato, glutamato y α -cetoglutarato. Otros reactivos
15 adicionados están indicados en las figuras.

El hinchamiento mitocondrial fue calculado sobre la base de la reducción de turbidez de la suspensión mitocondrial medida a 520 nm en un espectrómetro Hitachi modelo U-3000 por un período de tiempo entre 0 y 800 segundos.

20 Este procedimiento de evaluación de modificación mitocondrial se basó en el hecho de que las suspensiones mitocondriales son turbias y esparcen la luz incidente. La luz esparcida es una función de la diferencia entre el índice de refracción de la matriz mitocondrial y del medio, y, cualquier
25 proceso que disminuya esta diferencia disminuirá la luz esparcida y aumentará la transmisión (ver Nicholls, D. G., y Åkerman, K. E. O., *Mitochondrial calcium transport*. Biochim. Biophys. Acta 683, 57-88 (1982)). De esta manera, un aumento en el volumen de la matriz mitocondrial, asociado con la entrada de solutos
30 permeables, genera una aproximación entre el índice de refracción de la matriz y del medio de reacción con la consecuente disminución de la luz esparcida. El acompañamiento

espectrofotométrico de la reducción de la absorbancia a 540 nm (Ca^{2+} -dependent NAD(P)^+ - induced alterations in membrane permeability of rat liver mitochondria. Integration of Mitochondrial Function, Ed. J. Lemasters, Plenum, New York, pag. 535-542) es realizado en un espectrofotómetro conectado a un registrador potenciométrico. Las mitocondrias de hígado de ratón (0,5 mg de proteína/ml) son incubadas en el medio de reacción, y los experimentos son realizados a una temperatura de 30°C.

EJEMPLO 1 - EVALUACIÓN *in vitro* de respuesta MPT a calcio y sinvastatina.

Utilizando un protocolo diferente al presentado con anterioridad y utilizado en los demás ejemplos demostrados en la presente, las mitocondrias de hígado de ratones o ratas fueron aisladas, por centrifugación diferencial convencional (ver descripción del método en Kaplan RS, Pedersen PL. *Characterization of phosphate efflux pathways in rat liver mitochondrial*. Biochem J 1983;212:279-88), a partir de animales adultos que fueron sometidos a ayuno por 12 horas. Los hígados fueron homogenizados en un medio que comprendía sacarosa 250 mM, EGTA 1 mM y tampón Hepes 10 mM (pH 7,2). La suspensión mitocondrial fue lavada dos veces en el mismo medio que contenía EGTA 1 mM y el precipitado final fue resuspendido en solución de sacarosa 250 mM hasta una concentración final de proteína de 80-100 mg/ml.

La Figura 1 ilustra una curva dosis-respuesta de calcio y sinvastatina. Los resultados muestran que la sinvastatina induce la MPT. Particularmente, la sinvastatina 40 μM juntamente con 20 μM de Ca^{2+} indujo un aumento grande en el hinchamiento de las mitocondrias.

EJEMPLO 2 - Efecto de la combinación L-carnitina y Piracetam sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por estatinas

Después de determinar las dosis menores de Piracetam y L-carnitina que presentaron algún efecto protector sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por estatinas (Sinvastatina, Pravastatina y Lovastatina), se evaluó la eficacia de su combinación (L-carnitina + Piracetam) en los rangos de concentración encontrados. Para esto, se determinó que para la Sinvastatina y Pravastatina fuera utilizada una combinación de L-carnitina 0,5 µg/ml + Piracetam 1,25 µg/ml, (Figuras 2 y 3 respectivamente), mientras que para la Lovastatina fue utilizada la combinación de L-carnitina 0,5 µg/ml + Piracetam 1,25 µg/ml (Figura 4).

En la Figura 2, se incubó MHR (0,5 mg/ ml) en medio de reacción estándar que contenía Sinvastatina (línea b), Sinvastatina + L-carnitina 0,5 µg/ml (línea c), Sinvastatina + Piracetam 1,25 µg/ml (línea d) y Sinvastatina + L-carnitina 0,5 µg/ml + Piracetam 1,25 µg/ml (línea e) y se comparó las mitocondrias sin adiciones de Sinvastatina (control, línea a). Las adiciones de L-carnitina, Piracetam y L-carnitina +Piracetam en las mitocondrias control son descritas en los trazos f, g y h, respectivamente.

La Figura 3 muestra el perfil espectrofotométrico de MHR (0,5 mg/ ml) que se incubó en medio de reacción estándar que contenía Pravastatina (línea b), Pravastatina + L-carnitina 0,5 µg/ml (línea c), Pravastatina + Piracetam 1,25 µg/ml (línea d) y Pravastatina + L-carnitina 0,5 µg/ml + Piracetam 1,25 µg/ml (línea e) y se comparó las mitocondrias sin adiciones de Pravastatina (control, línea a). Las adiciones de L-carnitina, Piracetam y L-carnitina +Piracetam en las mitocondrias control son descritas en los trazos f, g y h, respectivamente.

La Figura 4 presenta el resultado de la combinación de L-carnitina y Piracetam sobre el hinchamiento mitocondrial inducido

por Lovastatina. Se incubó MHR (0,5 mg/ ml) en medio de reacción estándar que contenía Lovastatina (línea b), Lovastatina + L-carnitina 0,5 µg/ml (línea c), Lovastatina + Piracetam 1,25 µg/ml (línea d) y Lovastatina + L-carnitina 0,5 µg/ml + Piracetam 1,25 µg/ml (línea e) y se comparó las mitocondrias sin adiciones de Lovastatina (control, línea a). Las adiciones de L-carnitina, Piracetam y L-carnitina + Piracetam en las mitocondrias control son descritas en los trazos f, g y h, respectivamente.

Por lo tanto, es posible hacer uso de bajas concentraciones de piracetam y de L-carnitina en la composición de la presente invención y, con eso, evitar los efectos colaterales de concentraciones más elevadas de esos dos fármacos y, principalmente, tratar o evitar los efectos adversos inducidos por estatinas, u otros agentes terapéuticos asociados con trastorno mitocondrial y/o metabólico o condiciones relacionadas con estrés oxidativo, tales como hipoxia, hipoglucemia, envejecimiento y otros.

EJEMPLO 3 - Efecto de la Coenzima Q10, *per se* o asociada a L-carnitina y Piracetam sobre el hinchamiento mitocondrial inducido por Sinvastatina

En la figura 5, se muestra el perfil espectrofotométrico de MHR (0,5 mg/ ml) que se incubó en medio de reacción estándar que contenía Sinvastatina (línea b), Sinvastatina + Piracar 0.25/0.65 µg/ml (línea c), Sinvastatina + CoQ 5 µg/ml (línea d), Sinvastatina + CoQ 5 µg/ml + Piracar 0.25/0.65 µg/ml (línea e) y se comparó las mitocondrias sin adiciones de Sinvastatina (control, línea a). Estos resultados demuestran una vez más, de manera clara, el efecto sinérgico de la combinación de L-carnitina y piracetam (PIRACAR), ahora también en combinación con la coenzima Q10 en la protección al hinchamiento mitocondrial.

EJEMPLO 4 - COMPOSICIÓN DE LA INVENCION EN FORMA DE COMPRIMIDO

35

La composición de la invención puede estar en forma de comprimidos o de comprimidos revestidos.

En forma de comprimidos, se realiza inicialmente una mezcla de los principios activos con el vehículo y aditivos necesarios no sólo para la obtención de una formulación apropiada para compresión, como para la obtención de un medicamento con tiempo adecuado de almacenamiento. Los componentes y su combinación, así como las técnicas de fabricación son conocidos por los técnicos en farmacotecnia y producción farmacéutica.

En la tabla (a), a continuación, y a título de ejemplo, se proveen, a continuación, formulaciones de la combinación piracetam + carnitina de acuerdo con la invención.

(a) Formulación del comprimido o del núcleo de comprimido

Componente	mg/cpo*	mg/cpo
L-Carnitina	250	500
piracetam	250	350
Lactosa	332	332
Celulosa	83	97,5
Polivinilpirrolidona	25	25
Dióxido de silicio coloidal	20	5
Croscarmelosa sódica	30	30
Colorante amarillo crepúsculo laca	-	0,5
Estearato de Magnesio	10	10

* mg/cpo = mg/comprimido

Las formulaciones de la tabla (a) anterior pueden constituir, también, el núcleo de un comprimido recubierto, y la formulación de recubrimiento puede ser como se muestra a continuación en la tabla (b).

(b) Formulación de revestimiento para producir comprimido recubierto

Revestimiento	mg/cpo
Copolímero de ácido metacrílico	100
citrato de trietilo	10

26

Talco	40
Agua	95
Alcohol isopropílico	705

EJEMPLO 5 - COMPOSICIÓN DE LA INVENCION EN FORMA DE CÁPSULA

La composición de la invención también puede estar en forma de cápsula; dicha cápsula puede ser de dos tipos: cápsula gelatinosa dura o cápsula gelatinosa blanda. Las técnicas para relleno y manipulación de las cápsulas son ampliamente conocidas en el arte previo, sin necesidad de mayor detalle. La composición de la invención puede tener la formulación que se muestra a continuación, para el caso de la cápsula gelatinosa dura.

Componente	Peso/cápsula	Proporción % del componente por cápsula
Piracetam	350,00 mg	35,00 %
L-Carnitina	500,00 mg	50,00 %
Celulosa Microcristalina	146,50 mg	14,65 %
Estearato de magnesio	3,50 mg	0,35 %
Cápsula gelatinosa dura	1 cáps.	1 cáps.

EJEMPLO 6 - COMPOSICIÓN DE LA INVENCION EN FORMA DE SUSPENSION INYECTABLE

La composición de la invención puede ser preparada también en forma inyectable de acuerdo con técnicas conocidas en el arte previo. Los mayores cuidados en este tipo de preparación se relacionan con la garantía de pureza del vehículo que precisa ser exento de componentes pirogénicos y de endotoxinas. A continuación se brinda una formulación de este tipo de forma de composición de la invención.

Componente	Peso/ampolla
Piracetam	500,00 mg
L-Carnitina	500,00 mg
Acetato de sodio trihidratado	28 mg
Ácido acético glacial	12,44 mg
Agua para inyección	Cant. Suf. - 2,0 mL

23

EJEMPLO 7 - COMPOSICIÓN DE LA INVENCION EN FORMA DE SOLUCIÓN ORAL

Una de las formas de la composición de la invención, y la más preferida, es la de solución oral que puede también ser preparada por técnicas conocidas en el arte previo. Un ejemplo no limitativo de la solución oral de la presente invención es provisto en la tabla a continuación.

Componente	Peso/ampolla	Proporción % del componente por presentación farmacéutica
Piracetam	350,00 mg	7,00%
L-Carnitina	500,00 mg	10,00%
Ciclamato de sodio	15,00 mg	0,30%
Colorante	0,02 mg	0,0004%
Aroma	0,85 mg	0,017%
Metilparabeno	7,50 mg	0,15%
Propilparabeno	0,50 mg	0,01%
Agua Purificada	Cant. Suf. 5,0 mL	Cant. Suf. 100,00 %
Ácido Clorhídrico	Cant. Suf. pH	Cant. Suf. pH
Hidróxido de sodio	Cant. Suf. pH	Cant. Suf. pH

La solución de administración oral como la presentada en la tabla anterior puede ser adaptada en una presentación farmacéutica apropiada, como por ejemplo, frasco, ampolla, etc., siendo la más preferida de tipo frasco.

Todas las publicaciones y solicitudes de patentes mencionadas en la descripción indican el nivel de los especialistas en la técnica a la cual pertenece la invención. Todas las publicaciones y solicitudes de patentes incorporadas en la presente son a título de referencia al mismo grado como si cada publicación individual o cada solicitud de patente fueran específicamente e individualmente indicada para ser incorporada a título de referencia.

A pesar de que la invención precedente ha sido descrita en detalle por medio de ilustraciones y ejemplos a los fines de claridad y entendimiento, resultará obvio que ciertos cambios y

modificaciones pueden ser realizados dentro del alcance de las reivindicaciones que acompañan esta descripción.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de racetam o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros;

5 (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque contiene, en forma adicional, una cantidad
10 terapéuticamente eficaz de Coenzima Q10.

3. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 caracterizada porque contiene, en forma adicional, una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o
15 metabólico.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 caracterizada porque los ingredientes activos se encuentran en una proporción carnitina:racetam en el rango de 1:1 a 1:10.

20 5. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 caracterizada porque el racetam es seleccionado del grupo Piracetam, Fenilpiracetam, Fasoracetam, Nebracetam, Rolziracetam, Nefiracetam, Levetiracetam, Etiracetam, Pramiracetam, Oxiracetam, Luracetam, Aniracetam, Coluracetam,
25 Brivaracetam, Seletracetam, Rolipram o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

6. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 caracterizada porque el racetam es piracetam o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

Reivindicación
Esp

7. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 caracterizada porque la carnitina es seleccionada del grupo que consiste de L-carnitina, D-carnitina, DL-carnitina, acetil-L-carnitina, alcanoil-L-carnitina, propinoil-L-carnitina, butiril-L-carnitina, valeril-L-carnitina e isovaleril-L-carnitina, o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

8. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizada porque la carnitina es L-carnitina.

9. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 3 caracterizada porque el agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico es seleccionado del grupo que consiste de agentes hipocolesterolémicos, oxidantes de nucleótidos piridínicos, hormonas tiroideas, agentes antiepilépticos y agentes hipoglucémicos.

10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizada porque el agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico es un agente hipocolesterolémico.

11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 caracterizada porque el agente hipocolesterolémico es estatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

12. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 caracterizada porque la estatina es seleccionada del grupo que consiste de sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina y rosuvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

13. Composición de acuerdo con la reivindicación 12 caracterizada porque dicha estatina es sinvastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

14. Composición de acuerdo con la reivindicación 12 caracterizada porque dicha estatina es una lovastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

15. Composición de acuerdo con la reivindicación 12 caracterizada porque dicha estatina es una pravastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

16. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de piracetam o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o sus isómeros;

10 (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de carnitina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable o sus isómeros; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 caracterizada porque contiene, en forma adicional, una cantidad terapéuticamente eficaz de Coenzima Q10.

18. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 17 caracterizada porque contiene, en forma adicional, una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico.

19. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 17 caracterizada porque los ingredientes activos se encuentran en una proporción carnitina:piracetam en el rango de 1:1 a 1:10.

20. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 17 caracterizada porque la carnitina es seleccionada del grupo que consiste de L-carnitina, D-carnitina, DL-carnitina, acetil-L-carnitina, alcanoil-L-carnitina, propinoil-L-carnitina, butiril-L-carnitina, valeril-L-carnitina e

42

isovaleril-L-carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

21. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20 caracterizada porque la carnitina es L-carnitina.

5 22. Composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 18, caracterizada porque el agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico es seleccionado del grupo que consiste de agentes hipocolesterolémicos, oxidantes de nucleótidos piridínicos, hormonas tiroideas, agentes
10 antiepilépticos y agentes hipoglucémicos.

23. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 caracterizada porque el agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico es un agente hipocolesterolémico.

24. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23
15 caracterizada porque el agente hipocolesterolémico es estatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

25. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 caracterizada porque la estatina es seleccionada del grupo que
consiste de sinvastatina, lovastatina, atorvastatina,
20 pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina y rosuvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

26. Composición de acuerdo con la reivindicación 25 caracterizada porque dicha estatina es sinvastatina o sus sales
25 farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

27. Composición de acuerdo con la reivindicación 25 caracterizada porque dicha estatina es una lovastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

28. Composición de acuerdo con la reivindicación 25 caracterizada
30 porque dicha estatina es una pravastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

13

29. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de piracetam o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o sus isómeros;

5 (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de carnitina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable o sus isómeros;

(c) una cantidad terapéuticamente eficaz de Coenzima Q10; y

(d) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29 caracterizada porque contiene, en forma adicional, una cantidad
10 terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico.

31. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 30 caracterizada porque los ingredientes activos se encuentran en una proporción carnitina:piracetam en el
15 rango de 1:1 a 1:10.

32. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 30 caracterizada porque la carnitina es seleccionada del grupo que consiste de L-carnitina, D-carnitina, DL-carnitina, acetil-L-carnitina, alcanoil-L-carnitina,
20 propinoil-L-carnitina, butiril-L-carnitina, valeril-L-carnitina e isovaleril-L-carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

33. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32 caracterizada porque la carnitina es L-carnitina.

25 34. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30 caracterizada porque el agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico es seleccionado del grupo que consiste de agentes hipocolesterolémicos, oxidantes de nucleótidos piridínicos, hormonas tiroideas, agentes
30 antiepilépticos y agentes hipoglucémicos.

44

35. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34 caracterizada porque el agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico es un agente hipocolesterolémico.

36. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35
5 caracterizada porque el agente hipocolesterolémico es estatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

37. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36
10 caracterizada porque la estatina es seleccionada del grupo que consiste de sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina y rosuvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

38. Composición de acuerdo con la reivindicación 37 caracterizada
15 porque dicha estatina es sinvastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

39. Composición de acuerdo con la reivindicación 37 caracterizada
porque dicha estatina es una lovastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

40. Composición de acuerdo con la reivindicación 37 caracterizada
20 porque dicha estatina es una pravastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

41. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende:

- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de piracetam o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o sus isómeros;
- 25 (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de carnitina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable o sus isómeros;
- (c) una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico; y
- 30 (d) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

42. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41 caracterizada porque contiene, en forma adicional, una cantidad terapéuticamente eficaz de Coenzima Q10.

43. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las
5 reivindicaciones 41 a 42 caracterizada porque los ingredientes activos se encuentran en una proporción carnitina:piracetam en el rango de 1:1 a 1:10.

44. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las
10 reivindicaciones 41 a 42 caracterizada porque la carnitina es seleccionada del grupo que consiste de L-carnitina, D-carnitina, DL-carnitina, acetil-L-carnitina, alcanoil-L-carnitina, propinoil-L-carnitina, butiril-L-carnitina, valeril-L-carnitina e isovaleril-L-carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

15 45. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 44 caracterizada porque la carnitina es L-carnitina.

46. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 42, caracterizada porque que dicho agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico es
20 seleccionado del grupo que consiste de agentes hipocolesterolémicos, oxidantes de nucleótidos piridínicos, hormonas tiroideas, agentes antiepilépticos y agentes hipoglucémicos.

47. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46
25 caracterizada porque el agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico es un agente hipocolesterolémico.

48. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 47
caracterizada porque dicho agente hipocolesterolémico es una estatina, una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero de la
30 misma.

49. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48 caracterizada porque la estatina es seleccionada del grupo que consiste de sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina y rosuvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

50. Composición de acuerdo con la reivindicación 49 caracterizada porque que dicha estatina es sinvastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

51. Composición de acuerdo con la reivindicación 49 caracterizada porque dicha estatina es una lovastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

52. Composición de acuerdo con la reivindicación 49 caracterizada porque dicha estatina es una pravastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

53. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de piracetam o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o sus isómeros;

(b) una cantidad terapéuticamente eficaz de carnitina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable o sus isómeros;

(c) una cantidad terapéuticamente eficaz de Coenzima Q10;

(d) una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico; y

(e) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

54. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 53 caracterizada porque los ingredientes activos se encuentran en una proporción carnitina:piracetam en el rango de 1:1 a 1:10.

55. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 53 a 54 caracterizada porque que dicha carnitina es seleccionada

del grupo que consiste de L-carnitina, D-carnitina, DL-carnitina, acetil-L-carnitina, alcanoil-L-carnitina, propinoil-L-carnitina, butiril-L-carnitina, valeril-L-carnitina e isovaleril-L-carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

5 56. Composición de acuerdo con la reivindicación 55, caracterizada porque dicha carnitina es L-carnitina.

57. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 53 a 54, caracterizada porque que dicho agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico es
10 seleccionado del grupo que consiste de agentes hipocolesterolémicos, oxidantes de nucleótidos piridínicos, hormonas tiroideas, agentes antiepilépticos y agentes hipoglucémicos.

58. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 57
15 caracterizada porque el agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico es un agente hipocolesterolémico.

59. Composición de acuerdo con la reivindicación 58 caracterizada porque que dicho agente hipocolesterolémico es una estatina.

60. Composición de acuerdo con la reivindicación 59 caracterizada
20 porque dicha estatina es seleccionada del grupo que consiste de sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina y rosuvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

25 61. Composición de acuerdo con la reivindicación 60 caracterizada porque dicha estatina es sinvastatina o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable o sus isómeros.

62. Composición de acuerdo con la reivindicación 60 caracterizada
30 porque dicha estatina es una lovastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

198

63. Composición de acuerdo con la reivindicación 60 caracterizada porque dicha estatina es una pravastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

5 64. Uso de racetam y carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables caracterizado porque es para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastorno mitocondrial en un mamífero.

10 65. Uso de racetam y carnitina o sus sales farmacéuticamente aceptables caracterizado porque es para fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos mitocondriales relacionados con efectos colaterales inducidos por fármacos usados en un mamífero.

66. Uso de acuerdo con la reivindicación 64 caracterizado porque el trastorno mitocondrial en un mamífero es una miopatía.

15 67. Uso de acuerdo con la reivindicación 64 caracterizado porque dicho trastorno mitocondrial es una disfunción neurodegenerativa.

68. Uso de acuerdo con la reivindicación 67 caracterizado porque que dicha disfunción neurodegenerativa es seleccionada del grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer y mal de Parkinson.

20 69. Método de tratamiento y/o prevención de trastorno mitocondrial caracterizado porque comprende la administración a un mamífero de la combinación de racetam y carnitina.

70. Método de acuerdo con la reivindicación 69 caracterizado porque dicho trastorno mitocondrial es una miopatía.

25 71. Método de acuerdo con la reivindicación 69 caracterizado porque dicho trastorno mitocondrial es una disfunción neurodegenerativa.

30 72. Método de acuerdo con la reivindicación 71 caracterizado porque dicha disfunción neurodegenerativa es seleccionada del grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer y mal de Parkinson.

73. Método de acuerdo con reivindicación 69 caracterizado porque es un régimen de dosis única o de dosis múltiples.

74. Método de tratamiento y/o prevención de efectos colaterales relacionados con trastornos mitocondriales, inducidos por fármacos, caracterizado porque comprende la administración a un mamífero de la combinación de racetam y carnitina.

75. Proceso de preparación de composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 1 caracterizado porque el racetam, o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros, y la carnitina, o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros, son mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

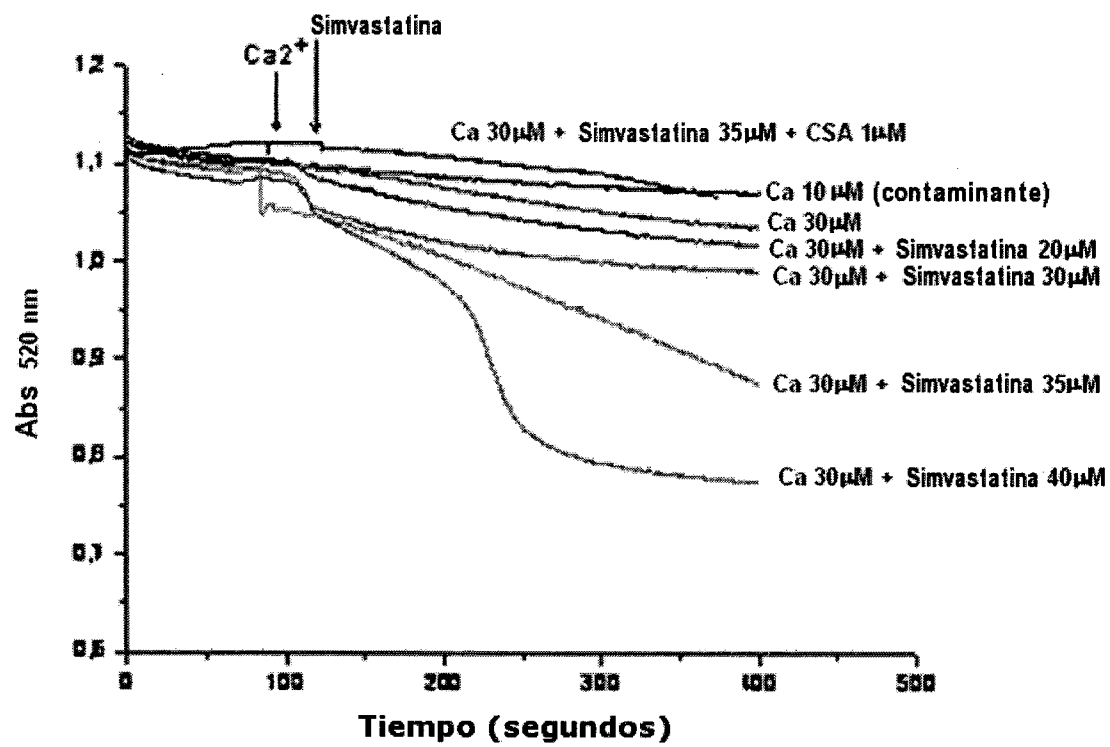
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la clase de racetam o su sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros; (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de carnitina o su sal farmacéuticamente aceptable o sus isómeros y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición de la invención puede, en forma adicional contener Coenzima Q10, pudiendo, en forma opcional, contener una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico. Preferentemente, el agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico es seleccionado entre un agente hipocolesterolémico del grupo de las estatinas, agente hipoglucémico y agente antiepiléptico.

La invención también incluye un método de tratamiento de trastornos mitocondriales que comprende la administración de la composición farmacéutica de la invención; el uso de la composición farmacéutica de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos mitocondriales en un mamífero y un proceso de preparación de la composición farmacéutica de la invención.

57

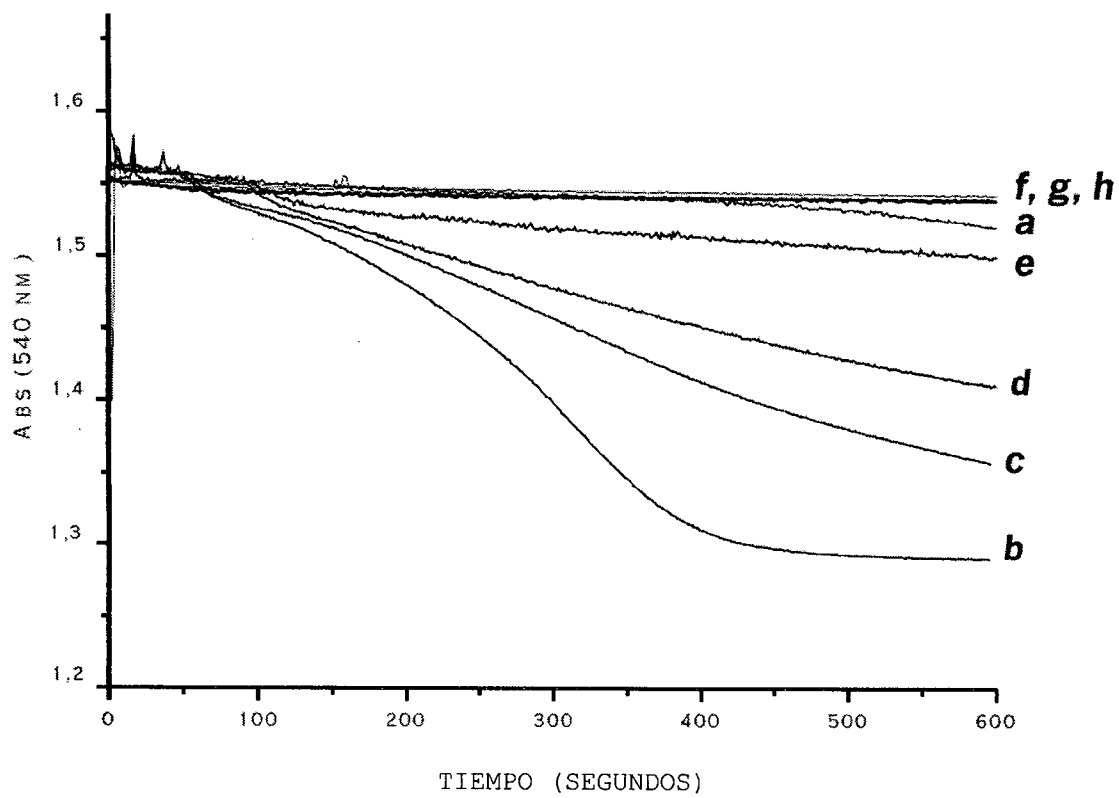
FIGURA 1



Dibujos

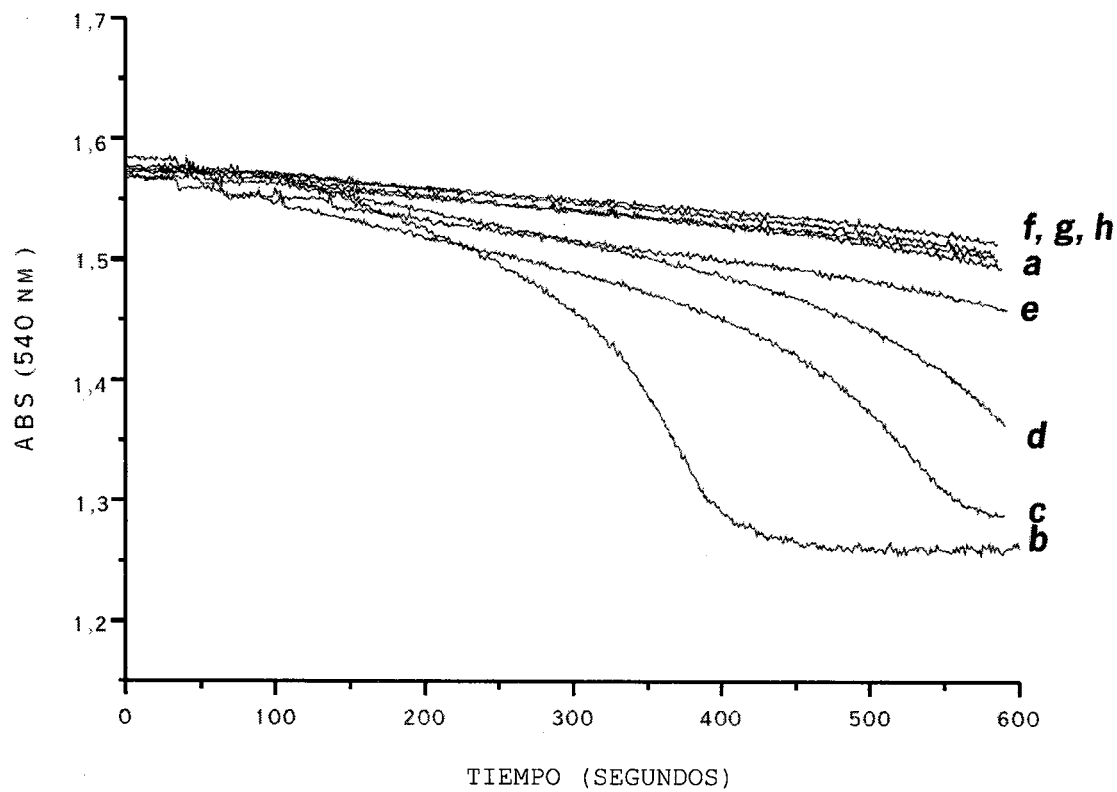
12

FIGURA 2



3

FIGURA 3



4

FIGURA 4

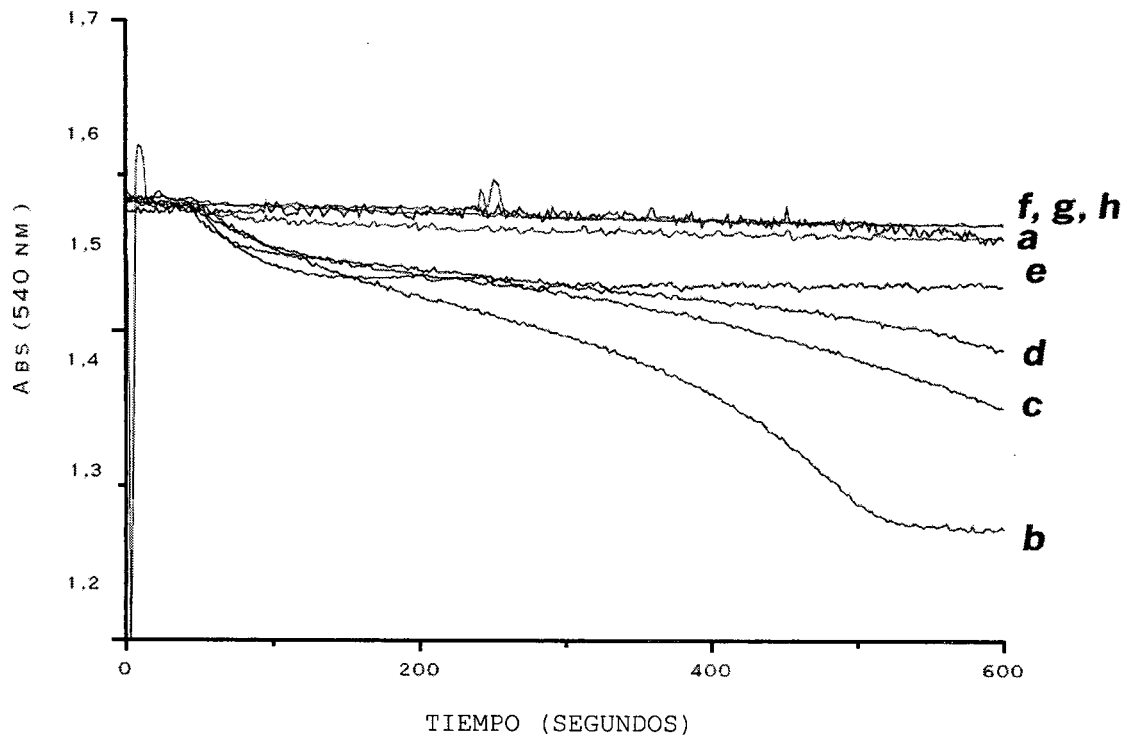
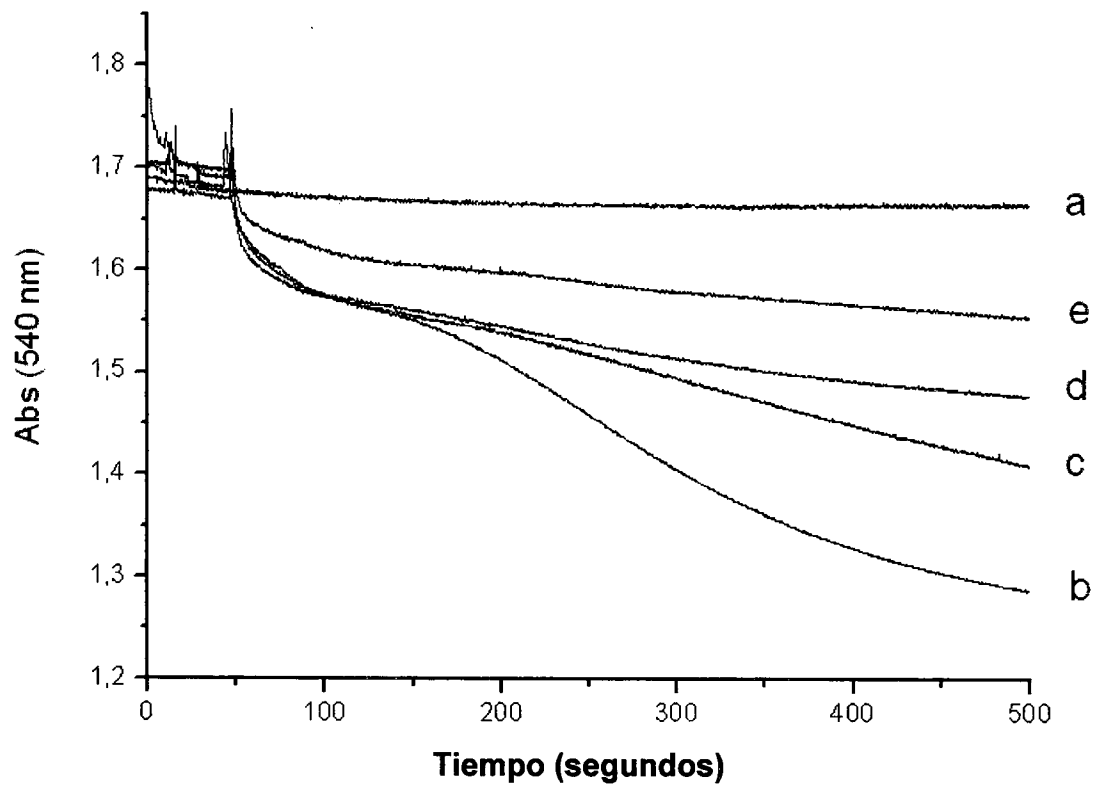




FIGURA 5



CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 September 2009 (03.09.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/105853 A8

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4015 (2006.01) A61K 31/20 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)

(74) Agent: WEGMANN, Ana Cristina Müller; Av. Almi-
rante Barroso, 52 - 33º andar, Centro, 20031-000 Rio de
Janeiro - RJ (BR).

(21) International Application Number:
PCT/BR2009/000053

(22) International Filing Date:
27 February 2009 (27.02.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PI0800432-3 29 February 2008 (29.02.2008) BR

(71) Applicant (for all designated States except US): BIO-
LAB SANUS FARMACEUTICA LTDA. [BR/—]; Av.
Paulo Ayres, 280, Vila Iasi, 04071-900 Taboão de Serra -
SP (BR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PERREIRA, José
Roberto da Costa [BR/BR]; Rua Bueno Brandão, 435 -
Apto.34, Vila Nova Conceição, 04509-021 São Paulo-SP
(BR). FALCI Marcio [BR/BR]; Rua Marechal Hastim-
philo de Moura, 338, Edifício Jacarandá, 12-A, Vila
Suzana, 05641-900 São Paulo - SP (BR). ALARIO,
Mauricio Matteis [BR/—]; Rua Pamplona, 163 - Apto
41, Cerqueira Cesar, 01405-000 São Paulo - SP (BR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING RACETAM AND CARNITINE AND PROCESS FOR ITS
PREPARATION

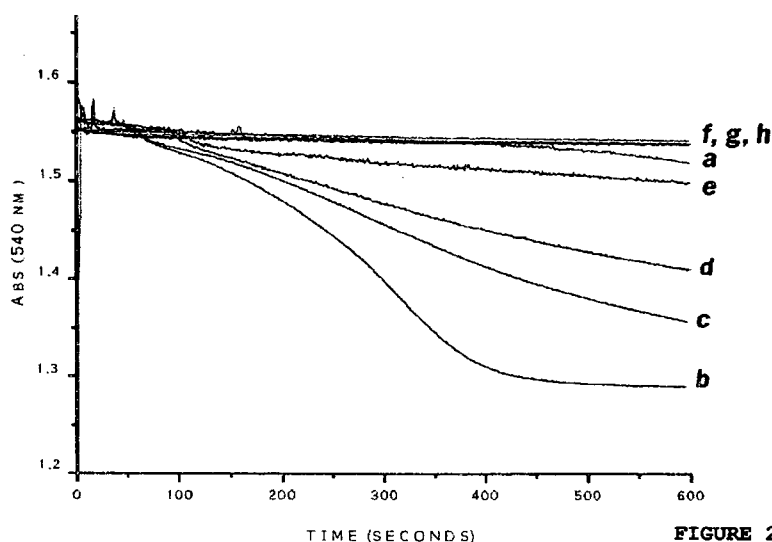


FIGURE 2

(57) Abstract: The present invention refers to a pharmaceutical composition comprising racetam and carnitine. Said pharmaceu-
tical composition may further comprise coenzyme Q10 and/or agent associated with mitochondrial and/or metabolic
disturbance, such as hypocholesterolemic agent of the statins group, a hypoglycemic agent, or an antiepileptic agent. The invention
also includes a method of treatment for mitochondrial disturbances comprising administration of the pharmaceutical composition
of the invention.

WO 2009/105853 A8



(88) Date of publication of the international search report:
26 November 2009

(15) Information about Correction:
see Notice of 18 February 2010

(48) Date of publication of this corrected version:
18 February 2010

58

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Field of the Invention

The present invention refers to a pharmaceutical composition comprising: (a) a combination of racetam and carnitine, and (b) a pharmaceutically acceptable vehicle. Preferentially, the pharmaceutical composition of the invention comprises: (a) a combination of piracetam and carnitine, and (b) a pharmaceutically acceptable vehicle. The composition of the invention can include, additionally, coenzyme Q10, and optionally, a therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance, for example, a hypocholesterolemic agent, preferentially statins, an antiepileptic agent, a hypoglycemic agent, among others. The invention also refers to a method of treatment and/or prevention of mitochondrial disturbances, including Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The invention also refers to the use of said combination in the preparation of a medicament for the treatment and/or prevention of mitochondrial disturbances, including Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

Background of Invention

In recent years, researchers has indicated a large spectrum of diseases associated with variations in mitochondrial function, including hereditary diseases, and mitochondrial dysfunction associated with aging, and neurodegenerative diseases related with the aging process, for example, Alzheimer's disease and Parkinson's Disease. More details about medical conditions related with mitochondrial dysfunctions are found in the work of Maruszak and colleagues (Maruszak, A., Gauweda-Walerich, K., Soltyszewski, I. and Zekanowski, C. "Mitochondrial DNA in

Description

pathogenesis of Alzheimer's and Parkinson's diseases". Acta Neurobiol Exp 2006, 66:153-176).

Also included in the medical conditions related with mitochondrial dysfunctions are mitochondrial myopathies, that is, a group of neuromuscular diseases caused by mitochondria damage. In spite of not having specific treatments for mitochondrial myopathies, it is recommended, to lessen the symptoms of these diseases, physical therapy and therapies with vitamins, for example, riboflavin, with coenzyme Q (CoQ10) and with carnitine (see "Mitochondrial Miopathies Information Page", available on the Web at http://www.ninds.nih.gov/disorders/mitochondrial_myopathy/mitochondrial_myopathy.htm, accessed on 18/01/08).

Although there are still no available effective treatments for mitochondrial disturbances, new approaches are being developed involving gene therapy and metabolic therapy. In the case of the latter, the use of creatine presented positive results in a clinical study with 81 individuals (see Zeviani, M. and Di Donato, S. "Mitochondrial disorders", Brain 2004 127(10):2153-2172; Doi:10.1093/brain/awh259). Zeviani and Di Donato also mention that, although coenzyme Q10 (CoQ10) did not have effective action against mitochondrial diseases; it improves symptoms of CoQ10 deficiency. In other words, Zeviani and Donato confirmed a positive effect from the administration of coenzyme Q10 in cases in which the deficiency of this coenzyme impacts negatively medical conditions associated with mitochondrial disease.

It is important to note possible mitochondria damage caused by hypocholesterolemia therapy based on statins, as it was demonstrated that the referred drug promotes the transition of mitochondrial permeability (see, Old, J.A., Okanobo, H., Degasperi, G.R., Matsumoto, M.Y., Alberici,

L.C., Cosso, R.G., Oliveira, H.C.F. And Vercesi, A.F.
 "Statins induce calcium-dependent mitochondrial permeability
 transition". Toxicology 219 (2006) 124-132).

The mitochondrial permeability transition (MPT) is a
 5 non-selective permeabilization process of the innermost
 mitochondrial membrane, and is typically promoted by the
 excessive accumulation of calcium ions, and by several
 compounds and medical conditions. Permeabilization of the
 innermost mitochondrial membrane as in MPT results in loss of
 10 components of the mitochondrial matrix, damage of
 mitochondrial functionality, and substantial swelling of
 organelles; with consequent rupture of the most external
 mitochondrial membrane and liberation of cytochrome C.

The relation between the excessive accumulation of
 15 mitochondrial calcium and MPT is oxidative stress. The
 confirmation of this fact is based on a large number of
 experiments using intact cells in which cell death induced by
 conditions involving MPT can be avoided by the use of
 antioxidants (see A.J. Castilho R.F. And Vercesi A.E.
 20 Mitochondrial permeability transition and oxidative stress-
 Kowaltowski - FEBS Letters 495 (2001) 12-15).

MPT induced by calcium is increased by several compounds
 denominated inductors, which include inorganic phosphates,
 pyridinic nucleotide oxidants, statins, and thyroid hormones.
 25 Most of these inductors are able to increase mitochondrial
 oxidative stress induced by calcium or react with thiol groups
 of membrane proteins.

Molecules of the racetam group are defined as a class of
 nootropic drugs that possess a pyrrolidine nucleus. The term
 30 "nootropic drugs" refers to a class of compounds that
 increase cognitive performance in human beings. The referred
 molecules activate glutamate type receptors that are co-

localized with cholinergic receptors, promoting thus its activity in improvement of human cognitive performance.

Piracetam (2-oxo-pyrrolidone) was the first drug of the racetam group identified in the middle of 1960s (see patent GB1039113). The referred compound is normally used in dementia caused by Alzheimer's and other neuro-degenerative diseases and/or associated with aging and the reduction of cognitive capacities and of memory.

One of the most important characteristics of piracetam is its capacity to improve cerebral energy, especially in conditions of deficient ATP (adenosine triphosphate).

The results of experiments in rats realized by Bogolepov (Bogolepov NN, Gusev EI, Burd GS, Buklina SB. [Ultrastructural aspects of acute cerebral ischemia during nootropil administration (experimental study)] Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova. 1983;83(7):984-90) suggest the existence of a connection between the capacity of Piracetam to normalize the metabolism of ATP, to stimulate the synthesis of phospholipids and ribosome function, and to increase glucose utilization.

Conforming with the findings of Bogolepov, other studies realized in animals showed that Piracetam accelerates animal recovery from hypoxic states. A controlled clinical study, published in 1989, indicated "a significantly positive effect" of Piracetam to increase cerebral blood flow, cerebral oxygen usage metabolic rate, and cerebral glucose metabolic rate in chronic impaired human brain function, as in the case of senile dementia of the Alzheimer type (see South MA James, "Piracetam - the original nootropic", available on the Web at <http://www.smart-drugs.com/ias-piracetam.htm>, accessed on 18/01/08).

5/27

Also important are the findings of Novikov (Novikov VE, Kovaleva LA. [The effect of nootropic agents on brain mitochondrial function in dynamics of craniocerebral trauma from the acts aspect] Eksp Klin Farmakol. 1998 Mar-Apr;61(2):65-8) and Gabryel (Gabryel B, Adamek M, Pudelko A, Malecki A, Trzeciak HI. Piracetam and vinpocetine exert cytoprotective activity and prevent apoptosis of astrocytes in vitro in hypoxia and reoxygenation. NeuroToxicol (2002) 1:19-31). Novikov and colleagues showed that Piracetam avoids mitochondrial modifications and improves the capacity of mitochondria during development of traumatic edema of the brain. Later, Gabryel and colleagues, in a study *in vitro* about one possible protective action of Piracetam and Vinpocetina against damage from hypoxia for astrocytes, verified that these drugs significantly reduce the number of apoptotic cells during conditions of hypoxia. The apoptotic effect of these drugs was supported by the following observations: (i) stimulus of mitochondrial function, (ii) increase of intracellular ATP, and (iii) inhibition of caspase-3 activity.

With these beneficial characteristics, Piracetam has been suggested for use in different treatments of neural disturbances. For example, document US5668117 mentions that Piracetam can be combined with carbonyl capture agents for the treatment of neurological diseases and clinical symptomology etiologically related with such diseases where it can have possible action on the degeneration of neurons associated with the aging process. Additionally, document US7226916 describes Piracetam included in pharmaceutical preparations for the treatment of degeneration of the cerebral function, and these preparations can include coenzyme Q10.

6/27

Keil and colleagues (see Keil U., Scherping I., Hauptmann S., Schuessel K., Eckert A., Müller W.E. "Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress". British Journal of Druglogy (2006) 147, 199-208. Doi:10.1038/sj.bjp.0706459; published online on November 14, 2005) realized an important work on Piracetam's benefits related to the actions of nootropics and the reduction of neuropathologic symptoms caused by aging. In this publication, it is mentioned that this drug has the capacity of improve mitochondria dysfunction associated with oxidative stress and/or with the aging.

For carnitine, also known as vitamin BT, is a compound of quaternary ammonium that is present, mostly, in muscle of vertebrate animals, being produced *in vivo*. Carnitine is involved in the process of transfer of fatty acids through mitochondrial membranes. Carnitine deficiency is a medical condition that prevents the body of using fat to produce energy. Carnitine can be utilized in the forms D-carnitine, L-carnitine, D,L-carnitine, acetyl-L-carnitine, alkanoyl-L-carnitine, propionyl-L-carnitine, butyryl-L-carnitine, valeryl-L-carnitine and isovaleryl-L-carnitine (see "Primary carnitine deficiency", available on Web at <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=primarycarnitinedeficienc>; and "Carnitine Information Page", available on the Web at <http://www.anyvitamins.com/carnitine-info.htm>, accessed on 18/01/08; and WO 9901126). It is also known that acetyl-L-carnitine has action on neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's and Parkinson's (see "Acetyl-L-carnitine", available at <http://www.pdrhealth.com/drugs/altmed/altmed-mono.aspx?contentFileName=ame0463.xml&contentName=Acetyl-L-carnitine&contentId=618>, accessed on 18/01/08).

Pastorino and colleagues (see Pastorino JG, Snyder JW, Serroni A, Hoek JB, Farber JL. Cyclosporin and carnitine

prevent anoxic death of cultured hepatocytes by inhibiting mitochondrial permeability transition. J Biol Chem. 1993 Jul 5;268(19):13791-8) studied the effect of L-carnitine on mitochondrial damage. They showed, in their study, that there is a narrow correlation between transport inhibition of mitochondrial electrons resulting from treatment with L-carnitine and the prevention of permeability transition in mitochondria isolated of cultured hepatocytes. The capacity of L-carnitine to protect hepatocytes in culture is a consequence of its capacity to avoid mitochondrial permeability transition. Therefore, cell death induced by anoxia as much as the inhibition of electron transport are associated with mitochondrial modifications related with an independent mechanism of maintenance of membrane potential and of cellular reserves of ATP.

Coenzyme Q, also denominated of co-enzyme Q10 (2,3-dimethoxyl-5-methyl-6-decaprenil-1,4-benzoquinone), CoQ10, ubiquinone, ubidecarenone, and vitamin Q10, is a compound derived from benzoquinones encountered in the majority of the human tissues and that has an important role in the productin of ATP. It is well-known that CoQ10 has action, proved scientifically, on several medical conditions, such as hypertension, Alzheimer's disease, angina, cardiomyopathy, muscular dystrophy, Parkinson's disease, among others (see: "Introduction have Coenzyme Q10" at <http://faculty.washington.edu/ely/coenzq10.html>, and "Coenzyme Q10", available on the Web at http://www.mayoclinic.com/health/coenzyme-q10/NS_patient-coenzymeq10, both accessed on 18/01/08).

Because of their beneficial actions on metabolism, carnitine and coenzyme Q10 have been used as therapies for medical conditions that involve neurodegenerative and

cardiopathic processes, especially when the individual under treatment needs to use a drug of the statins group.

The prescription of statins is frequently aimed at the effective prevention and reduction of the risk of development of coronary artery diseases by the reduction of blood levels of chlorestrol. Despite the quantity of clinical tests that revealed effectiveness and relative safety of statins, several adverse effects have been reported: the most concerning relate to hepatic function, to skeletal muscle, and to peripheral nerves. Myopathies are the adverse effects related with the most frequency. In fact, the principle reason for discontinuation of hypocholesterolemia treatment with statins is, in general, the appearance of muscular pain.

It is known that statins cause adverse effects, especially in the regime of prolonged treatment. Chapman and Carrie (Chapman, J. and Carrie, A.; "Mechanisms of Statin-Induced Myopathy - A Role for the Ubiquitin-Proteasome Pathway?"; Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005; 25; 2441-2444) detailed a report about the side effects caused by statins, especially those related with cholesterol therapy and of the disturbances of the metabolism of ubiquinone (CoQ10) on human skeletal muscle and mitochondrial function.

In view of these adverse effects, it was proposed the combination of statins with drugs with action on the metabolism and/or mitochondrial function, essentially CoQ10 and carnitine. The following can be cited as examples of such associations:

- Coenzyme Q10 and statin - described in WO0243721; US2002058026; WO0185155; US5316765; EP383432; and
- Carnitine and statin - described in WO2000074675; WO9901126.

66

9/27

Another example representative of the adverse effects caused by therapeutic agents associated with mitochondrial and/or metabolic disturbances is the group of antiepileptic drugs (anticonvulsants). It is known that these therapeutic agents influence negatively bone metabolism in view of several biochemical abnormalities (of bone metabolism), including hypocalcemia, hypophosphatemia, low levels of vitamin D, and an increase in PTH (hormone for the thyroid) (see, Valsamis, H.A., Arora, S.K., Labban, B. and McFarlane, S.I. "Antiepileptic Drugs and Metabolism". Nutrition & Metabolism 2006, 3:36).

As discussed in the Background of the Invention, it is not available, until now, a drug combination that joins the beneficial effects of compounds of the racetam class (for example, piracetam) with those of carnitine. Additionally, there is no medication that combines such association with CoQ10, or with therapeutic agents related to mitochondrial and/or metabolic disturbances, aiming at reducing the adverse effects of therapies based on agents for treatment of said disturbances, for example, hypocholesterolemic agents, hypoglycemic agents, antiepileptic agents, and others.

Summary of the Invention

The present invention aims to provide pharmaceutical compositions and a method of treatment and prevention of a medical condition, including a degenerative process, a disease, an adverse effect of a therapy, or a toxicity of a drug inducing mitochondrial dysfunction or disturbance. The invention provides a pharmaceutical composition based on the synergistic effect of the combination of at least one compound of the racetam class with carnitine. Additionally, the invention provides a combination of at least one compound of the racetam class and carnitine with coenzyme Q10, and

67
10/27

optionally, a therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbances to minimize the adverse effects of said agent. According to the invention, the combination of at least one compound of the class racetam + carnitine and
5 CoQ10 and a therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbances can be in the same pharmaceutical form or in separate pharmaceutical forms.

In one embodiment of the invention, it is provided a pharmaceutical composition comprising: (a) a therapeutically
10 effective quantity of at least one compound of the racetam class or a pharmaceutically acceptable salt thereof or an isomer thereof; (b) a therapeutically effective quantity of carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof or an isomer thereof, and (c) a pharmaceutically acceptable
15 vehicle. Preferentially, the carnitine used in the invention is selected from the group consisting of L-carnitine, D-carnitine, D,L-carnitine, acetyl-L-carnitine, alkanoyl-L-carnitine, propionyl-L-carnitine, butyryl-L-carnitine, valeryl-L-carnitine and isovaleryl-L-carnitine. More
20 preferentially, according to the invention, carnitine is L-carnitine.

In a second embodiment, it is provided a pharmaceutical composition comprising: (a) a therapeutically effective quantity of at least one compound of the racetam class or a
25 pharmaceutically acceptable salt thereof or an isomer thereof; (b) a therapeutically effective quantity of carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof or an isomer thereof; (c) a therapeutically effective quantity of coenzyme Q10; and (d) a pharmaceutically acceptable vehicle.

30 In a third embodiment, it is provided a pharmaceutical composition comprising: (a) a therapeutically effective quantity of at least one compound of the racetam class or a pharmaceutically acceptable salt thereof or an isomer

thereof; (b) a therapeutically effective quantity of carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof or an isomer thereof; (c) a therapeutically effective quantity of at least one therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance; and (d) a pharmaceutically acceptable vehicle. In this embodiment, also, the composition can contain, additionally to the combination of piracetam with carnitine, a therapeutically effective quantity of coenzyme Q10. Preferentially, the therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance is selected from a hypocholesterolemic agent of the statins group, a hypoglycemic agent, and an antiepileptic agent.

The pharmaceutical composition of the invention can also be used in the prevention or treatment of toxicity and/or side effects induced by a drug, or conditions associated with oxidative stress, such as hypoxia, hypoglycemia and aging.

A fourth invention embodiment provides methods of treatment for mitochondrial disturbances comprising the administration of a pharmaceutical composition as defined in previous embodiments. The administration of the combination of at least one compound of the racetam class + carnitine, CoQ10 and a therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance, can be an administration of any combination of three of the drugs, or of the four, present in the same pharmaceutical form; or can be a co-administration of the combination of at least one compound of the racetam class + carnitine, CoQ10, and the therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance, present in separated pharmaceutical forms. Preferentially, the mitochondrial disturbance therapy refers to treatment of neuropathologies caused by the aging process, including Alzheimer's disease and Parkinson's disease, or refers to the treatment myopathies etiologically related with mitochondrial

and/or metabolic dysfunctions. Preferably, the therapy of metabolic dysfunctions and disturbances refers to the treatment of a medical condition selected from the group of hypercholesterolemia, hyperglycemia, and epilepsy.

5 In addition, the invention provides a method of treating and/or preventing mitochondrial disturbance related side effect (s) induced by a drug comprising administering to a mammal a combination of racetam and carnitine.

10 Brief Description of the Figures

Figure 1. Effect of different doses of Simvastatin on mitochondrial swelling demonstrated through a dose response curve of calcium and simvastatin.

Figure 2. Effect of the combination of L-carnitine and Piracetam on mitochondrial swelling induced by Simvastatin.

Figure 3. Effect of the combination of L-carnitine and Piracetam on mitochondrial swelling induced by Pravastatin.

Figure 4. Effect of the combination of L-carnitine and Piracetam on mitochondrial swelling induced by Lovastatin.

20 **Figure 5.** Effect of coenzyme Q on mitochondrial swelling induced by Simvastatin.

Detailed Description of the Invention

The present invention is directed to the treatment of medical conditions involving mitochondrial disturbances, including mitochondrial myopathies, cytopatologies, carnitine disturbances (carnitine transportation deficiency to the cells), headache and encephalopathies and the neurodegenerative disturbances, such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. More detailed information about

mitochondrial dysfunctions or disturbances can be found at
<http://www.neuro.wustl.Edu/neuromuscular/mitosyn.html>.

Some definitions of employed terms in the description
and claims are supplied as follows:

- 5 - Therapeutic agent associated with mitochondrial and/or
 metabolic disturbance has the intention to mean a drug
 that is used in the therapy of minimizing or reversing
 a medical condition involving mitochondrial or
10 metabolic dysfunction, as, for example, myopathy,
 neuropathy, hypercholesterolemia, hyperglycemia, and
 epilepsy. Examples of therapeutic agents are:
 hypocholesterolemic agents, for example, statins;
 pyridinic nucleotide oxidants, for example,
 acetoacetate; thyroid hormones; and antiepileptic
15 agents.
- Therapeutically effective quantity has the intention to
 mean the daily dose necessary for the minimization or
 reversion of a medical condition involving a
 mitochondrial and/or metabolic dysfunction.
- 20 - Pharmaceutically acceptable salts has the intention to
 mean the salt forms of the principle active ingredients
 of the composition of the invention, including, but not
 being limited to (i) non-toxic acid-addition salts
 formed by said active ingredients with inorganic acids,
25 such as, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric
 acid, and phosphoric acid, or with organo-carboxylic
 acids, such as gluconate, or with organo-sulphonic
 acids, such as mesylate and besylate, (ii) metal salts,
 preferably non-toxic alkaline metal salts, including
30 sodium or potassium salts, formed by said active
 ingredients with bases of these metals and pH adjusted
 to the appropriate value.

- Pharmaceutically acceptable vehicle has the intention to mean any inert substance or substances used as a vehicle or diluent for any one of the active ingredients of the composition of the present invention.

- RACETAM has the intention to mean nootropic drugs that possess a pyrrolidine nucleus. Such compounds include, but are not restricted to, Piracetam, Luracetam, Fasoracetam, Nebracetam Rolziracetam, Nefiracetam, Levetiracetam, Etiracetam Pramiracetam, Oxiracetam, Aniracetam, Phenylpiracetam, Coluracetam, Brivaracetam, Seletracetam, Rolipram, pharmaceutically acceptable salts thereof, and isomers thereof.

- Inhibitor of HMG CoA has the intention to mean any substance adequate for human and veterinarian use that promotes the blockade of enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, inhibiting, therefore, cholesterol. The said substances include, but are not limited to, statins, which include, but are not restrict to, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, dalvastatin, cerivastatin, mevastatin, pitavastatin, rosuvastatin, pharmaceutically acceptable salts thereof; and isomers thereof.

The pharmaceutical composition of the present invention is based on the unexpected synergism between at least one drug of the racetam group and carnitine, synergism that enables the treatment of mitochondrial disturbances concomitantly with the therapy of CoQ10 deficiency and of metabolic dysfunctions, such as for hypercholesterolemia, diabetes of metabolic syndrome, and neurodegenerative dysfunctions associated with the aging process.

To confirm the synergism of the combination of at least one active ingredient of the racetam group with carnitine, experiments were realized in vitro using small doses of piracetam, L-carnitine and piracetam + L-carnitine.

5 Surprisingly the combination of these two drugs, applied at the same dose and administered separately, presented significant protective action for mitochondria, from damage induced by simvastatin. As mentioned previously, statins have, as an adverse effect, deleterious action on
10 mitochondria, which is one of the causes of MPT, and myopathies that appear in medium- to long-term hypercholesterolemia treatment.

The concentration of at least one active ingredient of the racetam group, for example, piracetam, in the composition
15 of the present invention, can correspond from a daily dose of 100mg to 12g, and can be in a single dose or multiple doses in appropriate pharmaceutical forms.

Carnitine of the composition of the invention can be in any of its forms, including, but not being limited to, L-carnitine, D-carnitine, D,L-carnitine, acetyl-L-carnitine,
20 alkanoyl-L-carnitine, propionyl-L-carnitine, butyryl-L-carnitine, valeryl-L-carnitine, and isovaleryl-L-carnitine. The concentration of carnitine can correspond to a daily dose from 100mg to 6g, and can be a single dose or distributed in
25 multiple doses.

The concentration of coenzyme Q10 in the composition of the invention can correspond to a daily dose from 5mg to 200mg, in a single dose or multiple dose.

Additionally, according to the invention, the ratio of
30 the components of the carnitine:racetam combination, for example, piracetam, can vary in the range from 1:1 to 1:10.

Preferred ratios of carnitine:racetam, for example, piracetam, are 1:1 or 1:1,3 or 1:1:2 when present with CoQ10.

The agent of metabolic therapy of the composition of the invention can be any drug directed to the treatment of dysfunction of metabolism, such as hypercholesterolemia. Preferentially, the said agent of metabolic therapy is selected from the group of statins that includes: simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, dalvastatin, cerivastatin, mevastatin, pitavastatin, rosuvastatin, pharmaceutically acceptable salts thereof, and isomers thereof. The concentration of the agent of metabolic therapy can correspond to a daily dose usually used in antilipemic medications.

The pharmaceutical compositions of the invention comprise active ingredients (e.g., the combination of at least one active ingredient of the racetam group, for example, piracetam, with carnitine, can include, additionally, coenzyme Q10; e.g., the combination of at least one active ingredient of the racetam group, for example, piracetam + carnitine, can include, additionally, a therapeutic agent related to mitochondrial and/or metabolic disturbance, with or without CoQ10) and a vehicle that besides pharmaceutically acceptable should be compatible with other formulation components, and said compositions can be in any pharmaceutical form.

Examples of such pharmaceutical forms are (i) tablets, optionally coated, chewable, effervescent, multicoated or soluble; (ii) pills; (iii) powder, optionally dispersable or effervescent; (iv) capsules of any kind, such as a hard gelatinous capsule, a soft gelatinous capsule, and an amylose capsule; (v) pastilles; (vi) granules, optionally in the form of microparticles or microcapsules, or in vectorized preparations, such as, liposomes; (vii)

suppositories, (viii) solutions, optionally oral, nasal, ophthalmic; (ix) injectable (including subcutaneous, intradermal, intermuscular and intravenous); (x) suspensions; (xi) syrups; (xii) infusion; and others. The solutions, suspensions, or syrups of oral administration can be, for example, in pharmaceutical presentations of vials, flasks, ampules, etc. Also included in the present invention are compositions of fast action, of prolonged action, and of delayed action. The preferred pharmaceutical forms of the invention are the solutions or suspensions for oral administration, preferentially in the pharmaceutical presentation of a vial, of glass or plastic.

In the case of pharmaceutical forms as a solution or suspension for oral administration, the pharmaceutically acceptable vehicle can include solvents and co-solvents, buffers, preservatives, coloring, flavorings, sweeteners, reducing agents, thickening agents, sequestering agents, surfactants, components for pH adjustment (for example, hydrochloric acid, sodium hydroxide), suspension agents, antioxidants, among others. The solvents or means of suspension can be: purified water and/or other hydrophilic solvents (for example, ethanol, DMSO, propylene glycol, PEG) or hydrophobic solvents (for example, oils). Co-solvents can be: ethanol, propylene glycol, glycerol, among others. Preservatives can be: phenols, parabens, and benzoic acid. The reducing agents can be: vitamin E, ascorbic acid, etc. The essential is that any of these excipients or additives be within the demands of quality for human and veterinarian use as established by competent authorities.

In the case of pharmaceutical forms as a tablet, they are able to include one or more excipients selected from the group consisting of diluents, disintegrants, agglutinants, coloring, and flavoring agents. The diluent can be one or

more of calcium carbonate, calcium phosphate dibasic, calcium phosphate tribasic, calcium sulfate, microcrystalline cellulose, pulverulent cellulose, dextrates, dextrans, dextrose excipients, fructose, kaolin, lactitol, lactose, 5 manitol, sorbitol, starch, pregelatinized starch, saccharose, compressible sugar and confectioner's sugar, and in particular it can be lactose. The agglutinant can be one or more of methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, gelatin, 10 arabic gum, ethylcellulose, polyvinyl alcohol, pullulan, pregelatinized starch, agar, gum tragacanth, derivatives of alginic acid and propylene glycol, and alginate, and in particular it can be polyvinylpyrrolidone. Disintegrants can be one or more of low-substituted hydroxypropyl cellulose, 15 carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, starch, sodium amidoglycolate, crystalline cellulose, hydroxypropyl starch, and partially pregelatinized starch.

The pharmaceutical compositions of the present invention 20 can be prepared by processes known in the state of the art.

The present invention also refers to a method for treatment of mitochondrial disturbances comprising the administration to an individual with need of treatment a therapeutically effective quantity of the composition of the 25 invention.

The term mitochondrial disturbance has the intention to mean all mitochondrial dysfunctions susceptible to systemic treatment, including, but not restricted to, mitochondrial myopathies, cytopathologies, carnitine disturbances 30 (deficiency of carnitine transportation to cells, coenzyme Q10 deficiency, headache and encephalopathies and neurodegenerative disturbances, such as Alzheimer's disease and Parkinson's Disease.

Additionally, the method of the invention embraces therapies of metabolic dysfunctions that involve the use of drugs with adverse effects, which affect mitochondria and which generate or amplify cytopathologies, such as myopathies and neurodegenerative disturbances. An important example of the method of the invention is hypercholesterolemia therapy with the use of the composition of the invention in that the therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance is a statin of the group that includes, but is not limited to, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, dalvastatin, cerivastatin, mevastatin, pitavastatin, rosuvastatin, pharmaceutically acceptable salts thereof, and isomers thereof.

The method of the present invention comprises the administration of the composition of the invention in a single dose or multiple doses corresponding to a daily dose necessary to attenuate or eliminate the mitochondrial and/or metabolic dysfunction. This dosage can be in the range of 100mg to 12g for at least one active ingredient of the racetam group, for example, piracetam; in the range of 100mg to 6g for carnitine; and in the range of 5mg to 200mg for coenzyme Q10.

Additionally, the invention refers to a composition comprising: (a) the combination of at least one active ingredient of the racetam group, for example, piracetam or a pharmaceutically acceptable salt thereof or an isomer thereof with carnitine or a pharmaceutically acceptable thereof or an isomer thereof; and (b) substances that interfere in cellular metabolism. Examples of such substances are methyl radical donors, such as acetyl methionine, betaine and folic acid in doses normally used in pharmaceutical preparations, for example, 400mg (acetyl methionine), 500mg (betaine) and 800mg (folic acid).

79

The following examples are additional embodiments of the invention. However, it should be understood that such examples and embodiments are only provided for illustrative purposes, and different modifications or changes, in light of
5 the provided embodiments, are familiar to practitioners in the art and should be included in the spirit and scope of the invention.

EXAMPLES

In the examples presented below, examples were realized
10 with mitochondria isolated from liver of rat with the objective of demonstrating protective activity of the compounds L-carnitine, piracetam, and combinations thereof, in response to mitochondrial swelling provoked by statins and other substances.

15 Mitochondria were isolated from adult rat liver (MFR) using the technique of differential centrifugation, according to SCHNEIDER and HOGEBOOM (1951), after a fast of 12h. The liver, removed after death of the animal by cerebral concussion, was washed in a 250mM saccharose solution
20 containing buffer 10mM HEPES pH 7.2 and 0.5mM EGTA, and chopped with a scissors and homogenized in a Potter-Elvehjem homogenizer. The material was centrifuged at 2500xg for 10 minutes. The resulting supernatant was centrifuged for 10 minutes at 8000xg. The supernatant was discarded and the
25 sediment resuspended in 250mM saccharose, 5mM HEPES pH 7.2, 0.3 mM EGTA, and centrifuged as the previous step. The mitochondrial fraction was resuspended in the same solution without EGTA, in a concentration of about 80mg of protein per milliliter of mitochondria suspension.

30 The experiments with isolated mitochondria were realized at 30°C in a standard reaction containing 125mM saccharose, 65mM potassium chloride, 10mM HEPES pH 7.2, and 2 mM

phosphate. The substrate utilized was 5mM malate, pyruvate, glutamate, and α -ketoglutarate. Other reagents used are indicated in the figures.

Mitochondrial swelling was calculated based on the decrease in turbidity of a mitochondrial suspension measured at 520nm in a Hitachi spectrometer model U-3000 for a time period between 0 and 800 seconds.

This procedure of evaluation of mitochondria modification is based on fact that the mitochondria suspensions are turbid and scatter incident light. The scattered light is a function of the difference between the index of refraction of mitochondrial matrices, and accordingly, any process that decreases this difference will decrease the scattered light and increase the transmittance (see Nicholls, D.G., and Åkerman, K.E.O., Mitochondrial calcium transport. Biochim. Biophys. Acta 683, 57-88 (1982)). In this way, an increase in the volume of the mitochondrial matrix, associated with the entrance of permeable solutes, results in a consequent decrease of the scattered light. A spectrophotometric measurement of the absorbance reduction at 540nm (Ca^{2+} -dependent NAD(P)^{+} - induced alterations in membrane permeability of the mitochondria. Integration of Mitochondrial Function, Ed. J. Lemasters, Plenum, New York, pp. 535-542) is made in a spectrophotometer connected to a potentiometric recorder. The mitochondria (0.5mg protein/ml) were incubated in the reaction, and experiments were realized at a temperature of 30°C.

EXAMPLE 1 - TEST in vitro of the MPT response to Calcium and Simvastatin.

A second protocol, different from above, was used for experiments in the Examples. Mitochondria from the livers of rat or mice were isolated by conventional differential

centrifugation (see description of method in Kaplan RS, Pedersen PL. Characterization of phosphate efflux pathways in rat liver mitochondrial. Biochem J 1983;212:279-88), using adult animals fasted for 12 hours. The livers were
5 homogenized in 250mM saccharose, 1mM EGTA, and buffer 10mM Hepes (pH 7.2). The mitochondrial suspension was washed twice, and the final precipitate was resuspended in solution of 250 mM saccharose until a final concentration of 80-100 mg/ml of protein.

10 Figure 1 illustrates a dose response curve to calcium and simvastatin. The results show that simvastatin induces MPT. In particular, 40µM simvastatin plus 30µM Ca²⁺ induced the greatest increase in swelling of mitochondria. In the figure, Ca refers to calcium, simvastatina refers to
15 simvastatine, tempo refers to time, and segundos refers to seconds.

EXAMPLE 2 - Effect of the combination of L-carnitine and Piracetam on mitochondrial swelling induced by statins

After determining the smallest dose of L-carnitine and
20 the smallest dose of piracetam that presented some protective effect on mitochondrial swelling induced by statins (Simvastatin, Pravastatin and Lovastatin), the efficacy of the combination (L-carnitine + Piracetam) was evaluated at the same concentrations. Accordingly, it was determined that for
25 Simvastatin and Pravastatin, a combination of 0.5µg/ml L-carnitine + 1.25 µg/ml Piracetam would be utilized (Figures 2 and 3 respectively); and for Lovastatin, a combination of 0.5µg/ml L-carnitine + 1.25µg/ml Piracetam would be utilized (Figure 4).

30 In Figure 2, MFR (0.5mg/ml) were incubated in a standard reaction containing Simvastatin (line b), Simvastatin + 0.5µg/ml L-carnitine (line c), Simvastatin + 1.25µg/ml

Piracetam (line d), and Simvastatin + 0.5µg/ml L-carnitine + 1.25µg/ml Piracetam (line e), and compared to mitochondria without addition of Simvastatin (control, line a). Additions of L-carnitine, Piracetam and L-carnitine + Piracetam to controlled mitochondria are illustrated in lines f, g and h, respectively. In the figure, tempo refers to time, and segundos refers to seconds.

Figure 3 shows the spectrophotometric profile of MFR (0.5mg/ml) incubated in a standard reaction containing Pravastatin (line b), Pravastatin + 0.5µg/ml L-carnitine (line c), Pravastatin + 1.25µg/ml Piracetam (line d), and Pravastatin + 0.5µg/ml L-carnitine + 1.25µg/ml Piracetam (line e), and compared to mitochondria without addition of Pravastatin (control, line a). Additions of L-carnitine, Piracetam, and L-carnitine + Piracetam to controlled mitochondria are illustrated in lines f, g and h, respectively. In the figure, tempo refers to time, and segundos refers to seconds.

Figure 4 presents the result of the combination of L-carnitine and Piracetam on mitochondria swelling induced by Lovastatin. MFR (0.5mg/ml) were incubated in a standard reaction containing Lovastatin (line b), Lovastatin + 0.5µg/ml L-carnitine (line c), Lovastatin + 1.25µg/ml Piracetam (line d), and Lovastatin + 0.5µg/ml L-carnitine + 1.25µg/ml Piracetam (line e), and compared to mitochondria without addition of Lovastatin (control, line a). Additions of L-carnitine, Piracetam, and L-carnitine + Piracetam to controlled mitochondria are illustrated in lines f, g and h, respectively. In the figure, tempo refers to time, and segundos refers to seconds.

Therefore, it is possible to use of low concentrations of piracetam and L-carnitine in the composition of the present invention, and with this, avoid the side effects of

higher concentrations of these two drugs, as well as, treat or prevent the adverse effects induced by statins, or therapeutic agents associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance or conditions related to oxidative stress, such as hypoxia, hypoglycemia, aging, and others.

EXAMPLE 3 - Effect of Coenzyme Q10, alone or combined with L-carnitine and Piracetam (Piracar), on mitochondria swelling induced by Simvastatin

Figure 5 shows the spectrophotometric profile of MFR (0.5mg/ml) incubated in a standard reaction containing Simvastatin (line b), Simvastatin + Piracar 0.25/0.65 µg/ml (line c), Simvastatin + CoQ 5 µg/ml (line d), Simvastatin + CoQ 5 µg/ml + Piracar 0.25/0.65 µg/ml (line e); and compared to mitochondria without addition of Simvastatin (control, line a). These results again demonstrate the synergistic effect of the combination of L-carnitine and piracetam (PIRACAR), and the effect of the addition of coenzyme Q10 in the protection against mitochondria swelling. In the figure, tempo refers to time, and segundos refers to seconds.

EXAMPLE 4 - COMPOSITION OF THE INVENTION IN A TABLET FORM

The composition of the invention can be in the form of a tablet or a coated tablet.

In the form of tablet, a mixture is initially made with the active ingredients and a vehicle and necessary additives, not only for obtainment of a formulation appropriated for compression, but also for obtainment of a medication with adequate shelf life. The components and the combination thereof, as well as production techniques, are known in the art of pharmacotechniques and pharmaceutical production.

In the following table (a), as an example, are formulations of the combination piracetam + carnitine according to the invention.

(a) Formulation of the tablet or tablet core

Component	mg/cpo*	mg/cpo
L-Carnitine	250	500
Piracetam	250	350
Lactose	332	332
Cellulose	83	97.5
Polyvinylpyrrolidone	25	25
Collodial silicon dioxide	20	5
Croscarmellose sodium	30	30
FD&C Yellow no. 6	-	0.5
Magnesium stearate	10	10

* mg/cpo = mg/tablet

The formulations in table (a) are able to constitute, also, the core of a coated tablet, where the formulation of the coating can be as illustrated in table (b).

(b) Formulation for coating of coated tablet

Coating	mg/cpo
Methacrylic acid copolymer	100
Triethyl citrate	10
Talcum	40
Water	95
Isopropilic alcohol	705

10 **EXAMPLE 5 - COMPOSITION OF THE INVENTION IN A CAPSULE FORM**

15 The composition of the invention can also be in the form of a capsule, which can be one of two types: a hard gelatinous capsule or a soft gelatinous capsule. The techniques for filling and manipulation of capsules are known in the state of the art. The composition of the invention can have the following formulation as shown for a hard gelatinous capsule.

Component	Weight/capsule	Proportion % of the
-----------	----------------	---------------------

		component per capsule
Piracetam	350.00 mg	35.00 %
L-Carnitine	500.00 mg	50.00 %
Microcristaline cellulose	146.50 mg	14.65 %
Magnesium stearate	3.50 mg	0.35 %
Hard gelatinous capsule	1 cap.	1 cap.

EXAMPLE 6 - COMPOSITION OF THE INVENTION IN THE FORM OF AN INJECTABLE SUSPENSION

The composition of the invention can be prepared in an injectable form according with techniques known in the state of the art. One of the major cares in this type of preparation relates to the guarantee of vehicle purity, that need to be absent of pyrogenic components and endotoxins. The composition of the invention can have the following formulation as shown for an injectable suspension.

Component	Weight/ampule
Piracetam	500.00 mg
L-Carnitine	500.00 mg
Sodium acetate	28 mg
Glacial acetic acid	12.44 mg
Water for injection	q.s.p - 2.0 mL

EXAMPLE 7 - COMPOSITION OF THE INVENTION IN THE FORM OF AN ORAL SOLUTION

A preferred form of the composition of the invention is an oral solution, and it can be prepared by techniques known in the state of the art. A non-limiting example of an oral solution of the present invention is shown in the following table.

Component	Weight/ampule	Proportion % of component for pharmaceutical presentation
Piracetam	350.00 mg	7.00%
L-Carnitine	500.00 mg	10.00%
Sodium cyclamate	15.00 mg	0.30%
Coloring	0.02 mg	0.0004%

8X

Aroma	0.85 mg	0.017%
Methylparaben	7.50 mg	0.15%
Propylparaben	0.50 mg	0.01%
Purified water	q.s.p. 5.0 mL	q.s.p. 100.00 %
Hydrochloric acid	q.s. pH	q.s. pH
Sodium hydroxide	q.s. pH	q.s. pH

The solution for oral administration as shown in the table above can be packed in an appropriate pharmaceutical presentation, such as, a vial, ampule, etc., wherein the preferred presentation is the vial.

5 All publications and patent applications mentioned in the description are indicated for easy reference for practioners of the relevant art.

All publications and patent applications herein are incorporated by reference.

10 The invention is explained by way of description, illustration, and examples, for the purpose of clearness and understanding, and it will be obvious that variations and modifications can be practiced within the scope of this description and the accompanying claims.

15

85

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising:

(a) a therapeutically effective quantity of racetam or a pharmaceutically acceptable salt thereof or an isomer thereof;

(b) a therapeutically effective quantity of carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof or an isomer thereof; and

(c) a pharmaceutically acceptable vehicle.

2. The pharmaceutical composition according to claim 1, further comprising a therapeutically effective quantity of coenzyme Q10.

3. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 2, further comprising a therapeutically effective quantity of at least one therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance.

4. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 2, wherein the ratio of racetam with respect to carnitine ranges from 1:1 to 1:10.

5. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 2, wherein said racetam is selected from the group consisting of Piracetam, Phenylpiracetam, Fasoracetam, Nebracetam, Rolziracetam, Nefiracetam, Levetiracetam, Etiracetam, Pramiracetam, Oxiracetam, Luracetam, Aniracetam, Coluracetam, Brivaracetam, Seletracetam, Rolipram, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

6. The pharmaceutical composition according to claim 5, wherein said racetam is piracetam, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

Retained copy

7. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 2, wherein said carnitine is selected from the group consisting of L-carnitine, D-carnitine, D,L-carnitine, acetyl-L-carnitine, alkanoyl-L-carnitine, propionyl-L-carnitine, butyryl-L-carnitine, valeryl-L-carnitine and isovaleryl-L-carnitine, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

8. The pharmaceutical composition according to claim 7, wherein said carnitine is L-carnitine.

10 9. The pharmaceutical composition according to claim 3, wherein said therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance is selected from the group consisting of a hypocholesterolemic agent, a pyridinic nucleotide oxidant, a thyroid hormone, an antiepileptic agent, and a hypoglycemic agent.

10. The pharmaceutical composition according to claim 9, wherein said therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance is a hypocholesterolemic agent.

20 11. The pharmaceutical composition according to claim 10, wherein said hypocholesterolemic agent is a statin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

12. The pharmaceutical composition according to claim 11, wherein said statin is selected from the group consisting of simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, dalvastatin, cerivastatin, mevastatin, pitavastatin, rosuvastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

30 13. The pharmaceutical composition according to claim 12, wherein said statin is simvastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

14. The pharmaceutical composition according to claim 12,

wherein said statin is lovastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

15. The pharmaceutical composition according to claim 12, wherein said statin is pravastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

16. A pharmaceutical composition comprising:

(a) a therapeutically effective quantity of piracetam, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof;

10 (b) a therapeutically effective quantity of carnitine, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof; and

(c) a pharmaceutically acceptable vehicle.

17. The pharmaceutical composition according to claim 16, further comprising a therapeutically effective quantity of coenzyme Q10.

18. The pharmaceutical composition according to any one of claims 16 to 17, further comprising a therapeutically effective quantity of one or more therapeutic agents associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance.

19. The pharmaceutical composition according to any one of the claims 16 to 17, wherein the ratio of carnitine with respect to piracetam ranges from 1:1 to 1:10.

20. The pharmaceutical composition according to any one of the claims 16 to 17, wherein said carnitine is selected of the group consisting of L-carnitine, D-carnitine, D,L-carnitine, acetyl-L-carnitine, alkanoyl-L-carnitine, propionyl-L-carnitine, butyryl-L-carnitine, valeryl-L-carnitine, isovaleryl-L-carnitine, a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an isomer thereof.

21. The pharmaceutical composition according to claim 20,

wherein said carnitine is L-carnitine.

22. The pharmaceutical composition according to claim 18, wherein said therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance is selected from the group
5 consisting of a hypocholesterolemic agent, a pyridinic nucleotide oxidant, a thyroid hormone, an antiepileptic agent, and a hypoglycemic agent.

23. The pharmaceutical composition according to claim 22, wherein said therapeutic agent associated with mitochondrial
10 and/or metabolic disturbance is a hypocholesterolemic agent.

24. The pharmaceutical composition according to claim 23, wherein said hypocholesterolemic agent is a statin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

15 25. The pharmaceutical composition according to claim 24, wherein said statin is selected from the group consisting of simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, dalvastatin, cerivastatin, mevastatin, pitavastatin, rosuvastatin, a pharmaceutically acceptable
20 salt thereof, or an isomer thereof.

26. The pharmaceutical composition according to claim 25, wherein said statin is simvastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

27. The pharmaceutical composition according to claim 25,
25 wherein said statin is lovastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

28. The pharmaceutical composition according to claim 25, wherein said statin is pravastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

30 29. A pharmaceutical composition comprising:

(a) a therapeutically effective quantity of piracetam, a

pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof;

(b) a therapeutically effective quantity of carnitine, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof;

(c) a therapeutically effective quantity of coenzyme Q10; and

(d) a pharmaceutically acceptable vehicle.

30. The pharmaceutical composition according to claim 29, further comprising a therapeutically effective quantity of one or more therapeutic agents associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance.

31. The pharmaceutical composition according to any one of claims 29 to 30, wherein the ratio of carnitine with respect to piracetam ranges from 1:1 to 1:10.

32. The pharmaceutical composition according to any one of the claims 29 to 30, wherein said carnitine is selected of the group consisting of L-carnitine, D-carnitine, D,L-carnitine, acetyl-L-carnitine, alkanoyl-L-carnitine, propionyl-L-carnitine, butyryl-L-carnitine, valeryl-L-carnitine, isovaleryl-L-carnitine, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

33. The pharmaceutical composition according to claim 32, wherein said carnitine is L-carnitine.

34. The pharmaceutical composition according to claim 30, wherein said therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance is selected from the group consisting of a hypocholesterolemic agent, a pyridinic nucleotide oxidant, a thyroid hormone, an antiepileptic agent, and a hypoglycemic agent.

35. The pharmaceutical composition according to claim 34,

wherein said therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance is a hypocholesterolemic agent.

36. The pharmaceutical composition according to claim 35, wherein said hypocholesterolemic agent is a statin, a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

37. The pharmaceutical composition according to claim 36, wherein said statin is selected from the group consisting of simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin,
10 fluvastatin, dalvastatin, cerivastatin, mevastatin, pitavastatin, rosuvastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

38. The pharmaceutical composition according to claim 37, wherein said statin is simvastatin, a pharmaceutically
15 acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

39. The pharmaceutical composition according to claim 37, wherein said statin is lovastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

40. The pharmaceutical composition according to claim 37, wherein said statin is pravastatin, a pharmaceutically
20 acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

41. A pharmaceutical composition comprising:

(a) a therapeutically effective quantity of piracetam, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer
25 thereof;

(b) a therapeutically effective quantity of carnitine, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof;

(c) a therapeutically effective quantity of one or more
30 therapeutic agents associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance; and

(d) a pharmaceutically acceptable vehicle.

42. The pharmaceutical composition according to claim 41, further comprising a therapeutically effective quantity of coenzyme Q10.

5 43. The pharmaceutical composition according to any one of claims 41 to 42, wherein the ratio of carnitine with respect to piracetam ranges from 1:1 to 1:10.

44. The pharmaceutical composition according to any of claims 41 to 42, wherein said carnitine is selected of the group
10 consisting of L-carnitine, D-carnitine, D,L-carnitine, acetyl-L-carnitine, alkanoyl-L-carnitine, propionyl-L-carnitine, butyryl-L-carnitine, valeryl-L-carnitine, isovaleryl-L-carnitine, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

15 45. The pharmaceutical composition according to claim 44, wherein said carnitine is L-carnitine.

46. The pharmaceutical composition according to any one of claims 41 to 42, wherein said therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance is selected
20 from the group consisting of a hypocholesterolemic agent, a pyridinic nucleotide oxidant, a thyroid hormone, an antiepileptic agent, and a hypoglycemic agent.

47. The pharmaceutical composition according to claim 46, wherein in said therapeutic agent associated with
25 mitochondrial and/or metabolic disturbance is a hypocholesterolemic agent.

48. The pharmaceutical composition according to claim 47, wherein said hypocholesterolemic agent is a statin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer
30 thereof.

49. The pharmaceutical composition according to claim 48,

wherein said statin is selected from the group consisting of simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, dalvastatin, cerivastatin, mevastatin, pitavastatin, rosuvastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

50. The pharmaceutical composition according to claim 49, wherein said statin is simvastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

51. The pharmaceutical composition according to claim 49, wherein said statin is lovastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

52. The pharmaceutical composition according to claim 49, wherein said statin is pravastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

53. A pharmaceutical composition comprising:

(a) a therapeutically effective quantity of piracetam, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof;

(b) a therapeutically effective quantity of carnitine, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof;

(c) a therapeutically effective quantity of coenzyme Q10;

(d) a therapeutically effective quantity of at least one therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance; and

(e) a pharmaceutically acceptable vehicle.

54. The pharmaceutical composition according to claim 53, wherein the ratio of carnitine with respect to piracetam ranges from 1:1 to 1:10.

55. The pharmaceutical composition according to any one of claims 53 to 54, wherein said carnitine is selected of the

group consisting of L-carnitine, D-carnitine, D,L-carnitine, acetyl-L-carnitine, alkanoyl-L-carnitine, propionyl-L-carnitine, butyryl-L-carnitine, valeryl-L-carnitine, isovaleryl-L-carnitine, a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an isomer thereof.

56. The pharmaceutical composition according to claim 55, wherein said carnitine is L-carnitine.

57. The pharmaceutical composition according to any one of claims 53 to 54, wherein said therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance is selected from the group consisting of a hypocholesterolemic agent, a pyridinic nucleotide oxidant, a thyroid hormone, an antiepileptic agent, and a hypoglycemic agent.

58. The pharmaceutical composition according to claim 57, wherein said therapeutic agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance is a hypocholesterolemic agent.

59. The pharmaceutical composition according to claim 58, wherein said hypocholesterolemic agent is a statin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

60. The pharmaceutical composition according to claim 59, wherein said statin is selected from the group consisting of simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, dalvastatin, cerivastatin, mevastatin, pitavastatin, rosuvastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

61. The pharmaceutical composition according to claim 60, said statin is simvastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

62. The pharmaceutical composition according to claim 60, said statin is lovastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

63. The pharmaceutical composition according to claim 60, said statin is pravastatin, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or an isomer thereof.

64. Use of racetam and carnitine, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of a mitochondrial disturbance in a mammal.

65. Use of racetam and carnitine, or pharmaceutically acceptable salts thereof in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of mitochondrial disturbance related side effect induced by a drug in a mammal.

66. The use of claim 64, wherein said mitochondrial disturbance is myopathy.

67. The use of claim 64, wherein said mitochondrial disturbance is a neurodegenerative dysfunction.

68. The use of claim 67, wherein said neurodegenerative dysfunction is selected from the group consisting of Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

69. A method of treating and/or preventing mitochondrial disturbances, said method comprising administering to a mammal a combination of racetam and carnitine.

70. The method of claim 69, wherein said mitochondrial disturbance is myopathy.

71. The method of claim 69, wherein said mitochondrial disturbance is a neurodegenerative dysfunction.

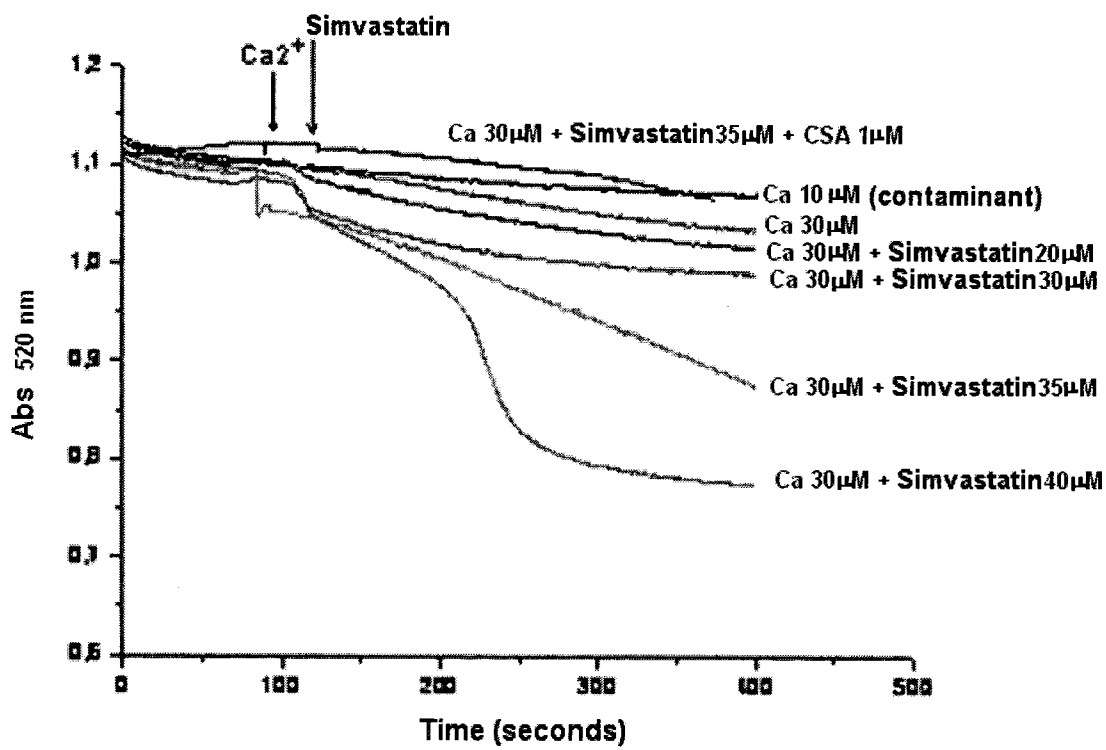
72. The method of claim 71, wherein said neurodegenerative dysfunction is selected from the group consisting of Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

73. The method of claim 69, wherein said administration is a single dose or multiple doses to said mammal.

74. A method of treating and/or preventing mitochondrial disturbance related side effect induced by a drug, said method comprising administering to a mammal a combination of racetam and carnitine.

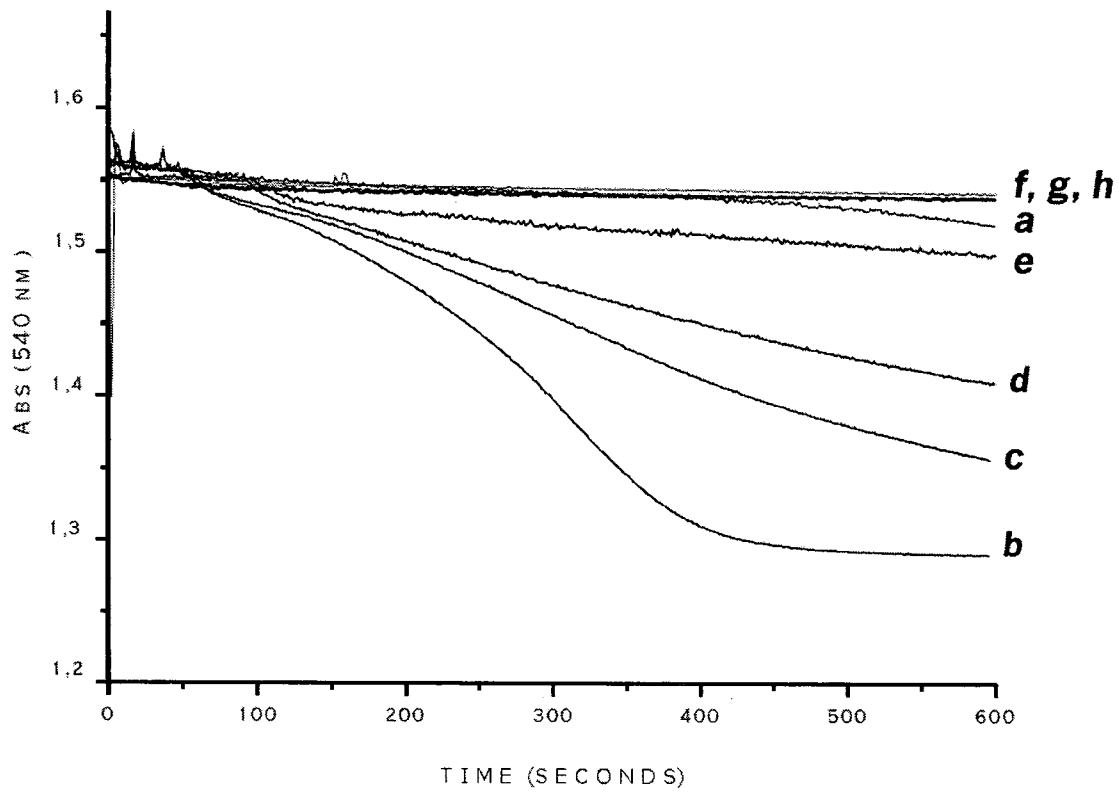
- 5 75. A process for the preparation of the pharmaceutical composition of claim 1, which process comprises mixing said racetam and carnitine, or pharmaceutically acceptable salt thereof, or isomer thereof, with a pharmaceutically acceptable vehicle.

FIGURE 1



q7

FIGURE 2



98

FIGURE 3

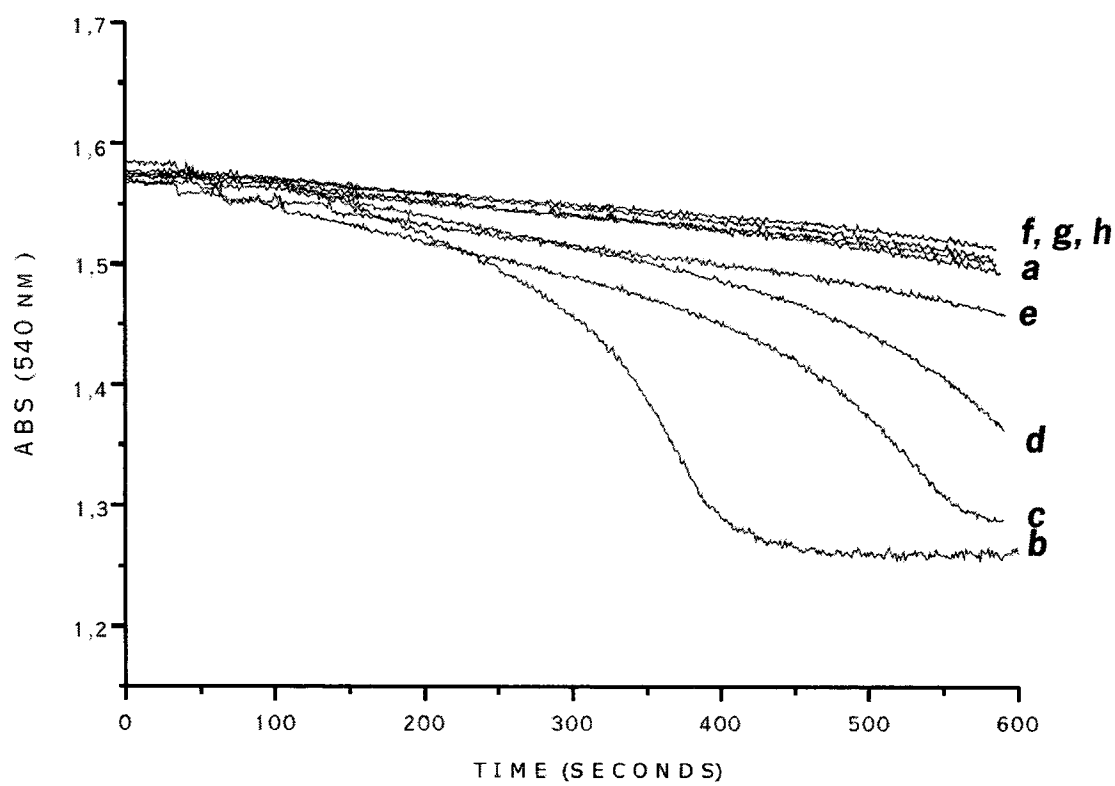


FIGURE 4

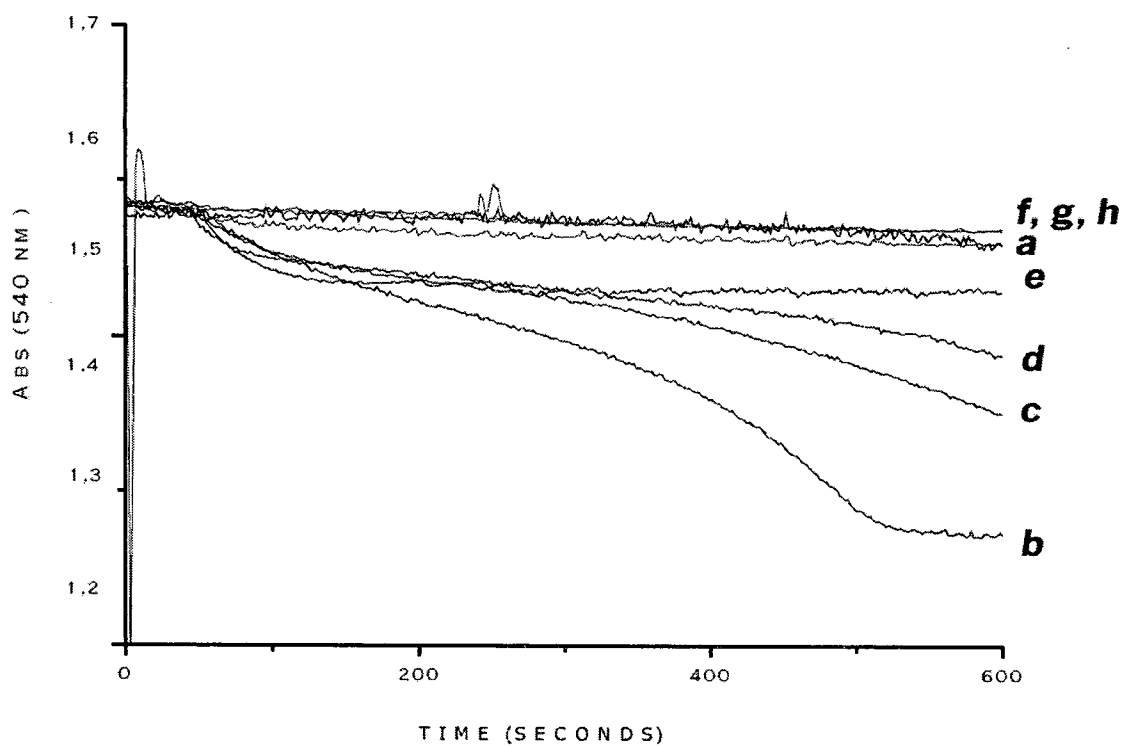
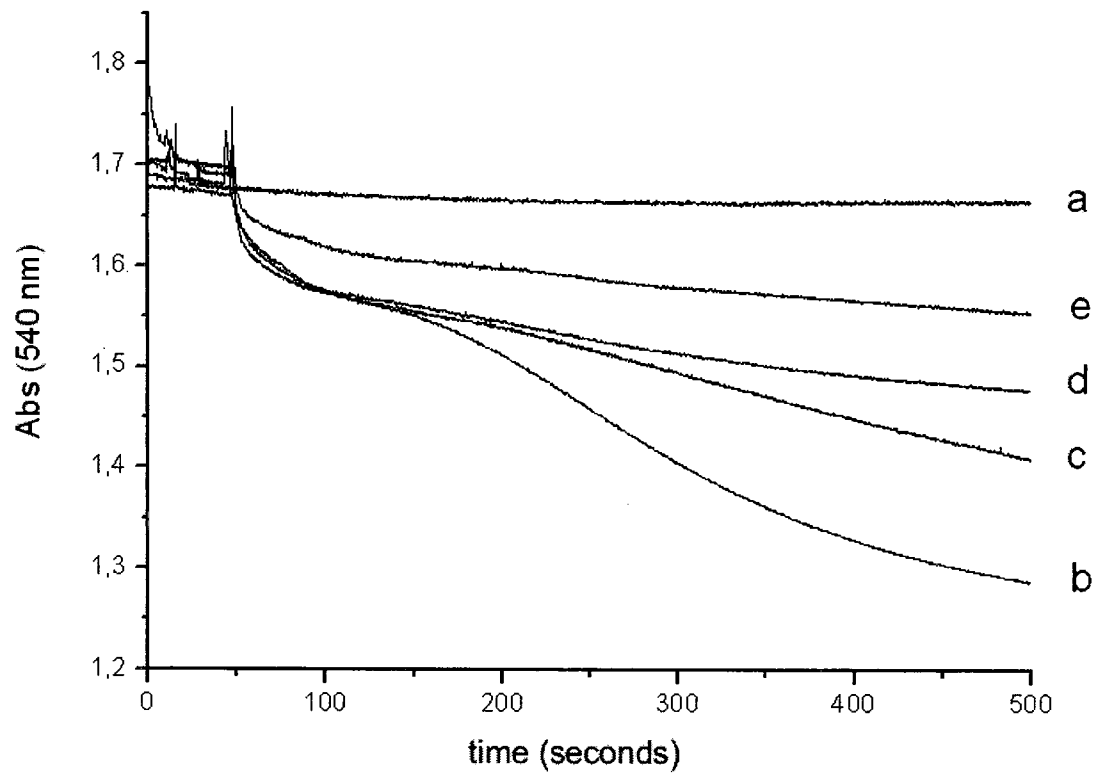


FIGURE 5



SUMMARY**PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

The present invention refers to a pharmaceutical composition comprising racetam and carnitine. Said
5 pharmaceutical composition may further comprise coenzyme Q10 and/or agent associated with mitochondrial and/or metabolic disturbance, such as hypocholesterolemic agent of the statins group, a hypoglycemic agent, or an antiepileptic agent. The invention also includes a method of treatment for
10 mitochondrial disturbances comprising administration of the pharmaceutical composition of the invention.

The document
is for



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-110534- -00000-0000

Fecha: 2010-09-07 16:08:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

☒	Indicación que se solicita una patente.
☒	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
URIBE RESTREPO JUAN CARLOS
Apoderado(a) y/o Representante de
BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.

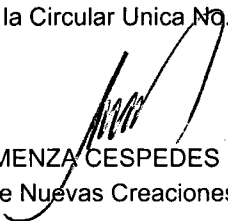
REFERENCIA	Radicación No.	10 110534
	Trámite	2
	Evento	1
	Actuación	430
	Oficio No.	NO 1 2 4 6 3

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

1. Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el(los) inventor(s) al(los) solicitante(s) o a su(s) causante(s) (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **23 SET. 2010**
adpa11