



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 610**

21 Número de solicitud: 200701091

51 Int. Cl.:

A61K 31/205 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **16.04.2007**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **01.11.2008**

Fecha de la concesión: **19.08.2009**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **11.09.2009**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
11.09.2009

73 Titular/es: **Universidad de Sevilla**
OTRI-Pabellón de Brasil
Paseo de las Delicias, s/n
41013 Sevilla, ES

72 Inventor/es: **Mate Barrero, Alfonso;**
Vázquez Cueto, Carmen María;
Miguel Carrasco, José Luis y
Gómez Amores, Lucía

74 Agente: **No consta**

54 Título: **Uso de la L-carnitina para el tratamiento de la hipertensión arterial.**

57 Resumen:

Uso de la L-carnitina para el tratamiento de la hipertensión arterial.

La presente invención se refiere al uso de la L-carnitina para la elaboración de un medicamento o un suplemento nutricional para el tratamiento o control de la hipertensión arterial. Del mismo modo, esta invención también está referida a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la mencionada patología que comprendan una cantidad terapéuticamente efectiva de L-carnitina.

ES 2 306 610 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Uso de la L-carnitina para el tratamiento de la hipertensión arterial.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de la L-carnitina para la elaboración de un medicamento o un suplemento nutricional para el tratamiento o control de la hipertensión arterial. Del mismo modo, esta invención también está referida a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la mencionada patología que comprendan una cantidad terapéuticamente efectiva de L-carnitina.

Estado de la técnica anterior

La L-carnitina (L-3-hidroxi-4-N,N,N-trimetilaminobutirato) es un derivado aminoacídico presente en la mayoría de las especies animales y en muchos microorganismos y plantas. Se encuentra ampliamente distribuido por todo el organismo, aunque se presenta en mayores cantidades en el corazón y en el músculo esquelético (Panter R. A. y Mudd J. B. (1969). FEBS Lett. 5(2): 169-170; Rebouche C. J. (1992). FASEB J. 6(15): 3379-3386.).

La función principal de este derivado aminoacídico consiste en actuar como cofactor en el transporte de ácidos grasos al interior de la mitocondria, donde se produce la β -oxidación de los mismos, para la obtención de energía metabólica (Bremer J. (1983). Physiol. Rev. 63(4): 1420-1480.), desempeñando un papel crucial en el metabolismo de los ácidos grasos.

El 75% de la cantidad de carnitina requerida por el organismo proviene de la dieta. El resto se sintetiza endógenamente en el hígado y en menor cantidad en el riñón y cerebro, a partir de los aminoácidos lisina y metionina (Tanphaichitr V. y Broquist H. P. (1973). Role of lysine and -N-trimethyllysine in carnitine biosynthesis. II. Studies in the rat. J. Biol. Chem. 248(6): 2176-2181.).

La carnitina no es considerada normalmente como un nutriente esencial, debido a que el organismo en condiciones normales es capaz de sintetizar las cantidades necesarias. Sin embargo, en la mayoría de las patologías producidas por una deficiencia de carnitina está justificada esta suplementación con L-carnitina. Las deficiencias de carnitina afectan principalmente al músculo y al corazón, ya que su principal fuente de energía son los ácidos grasos. Por esta razón, el tratamiento con L-carnitina está especialmente indicado en enfermedades musculares y cardiovasculares.

Las aplicaciones clínicas de la L-carnitina según el Vademécum Médico Internacional (edición 43, 2002) son:

- Miopatías causadas por una deficiencia de L-carnitina.
- Cardiomiopatías producidas por una deficiencia de L-carnitina.
- Pérdida secundaria de carnitina durante la hemodiálisis.
- Miocardiopatías producidas por adrimicina y antidepresivos tricíclicos.
- Isquemia miocárdica aguda y crónica: angina de pecho, secuelas de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, corazón senil, cardiopatía congestiva, arritmias, etc.

En las cuatro primeras indicaciones, el tratamiento con L-carnitina ayuda a paliar la sintomatología producida por la carencia de la misma. En el caso de las isquemias, el tratamiento con L-carnitina mejora la recuperación de los pacientes, aliviando los síntomas, reduciendo el requerimiento de otros fármacos y disminuyendo la mortalidad.

Además de las indicaciones terapéuticas mencionadas, existen muchos estudios que sugieren el uso de L-carnitina y algunos acil-derivados en otras patologías. Así, varios estudios sugieren que el tratamiento con L-carnitina o propionil-L-carnitina puede mejorar una condición llamada claudicación intermitente, que cursa con dolores en las piernas al caminar debido a un estrechamiento arterial (Brevetti G., *et al* (1988). Circulation. 77(4): 767-773.; Brevetti G., *et al* (1992). Eur. Heart J. 13(2): 251-255.; Dean S. M. (2002). Vasc. Med. 7(4): 301-309.).

De la misma forma, se ha demostrado su utilidad para mejorar la tolerancia al ejercicio en personas que sufren enfermedad bronco-pulmonar obstructiva crónica (EBPOC), mejor conocida como enfisema (Dal Negro R., *et al* (1988). Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 26(5): 269-272; Montgomery S. A., *et al* (2003). Int. Clin. Psychopharmacol. 18(2): 61-71); en la demencia senil (Bella R., *et al* (1990). Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 10(6): 355-360.); en algunos casos de enfermos de ataxia (Gallagher C., *et al* (2002). J. Child Neurol. 17(6): 453-456.); en niños con beta talasemia mayor, donde demostraron que el tratamiento con L-carnitina reducía la necesidad de transfusiones sanguíneas (Yesilipek M. A., *et al* (1998) Acta Haematol. 100(3): 162-163.); en la fatiga crónica (Kuratsune H., *et al* (2002) Neuroimage. 17(3): 1256-1265); en la terapéutica de la infertilidad (Lenzi A., *et al* (2003). Fertil. Steril. 79(2): 292-300); en el control de la glucemia en personas que padecen diabetes (Mingrone G., *et al*. J. Am. Coll. Nutr. 18(1): 77-82.), contribuyendo a prevenir las posibles complicaciones, principalmente las cardiovasculares.

La utilidad del tratamiento con carnitina también se está abordando en el campo de las cirrosis, donde existen numerosas discrepancias (Selimoglu M. A., *et al* (2001). Plasma and liver carnitine status of children with chronic liver diseases and cirrhosis. *Pediatr. Int.* 43(4): 391-395.), y en las neuropatías periféricas, donde se están realizando estudios con la acetil-L-carnitina (Scarpini E., *et al*. *Peripher. Nerv. Syst.* 2(3): 250-252.). También se está estudiando el posible efecto beneficioso de la carnitina en enfermos de cáncer, ya que en muchos casos existe una deficiencia de la misma debida a los cambios metabólicos causados bien por la propia neoplasia o por la terapia antineoplásica (Graziano F., *et al* (2002). *Br. J. Cancer.* 86(12): 1854-1857.).

Actualmente, existen en la industria farmacéutica multitud de medicamentos que actúan como antihipertensivos, citando entre otros diuréticos, betabloqueantes, IECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I) y ARA II (antagonistas de los receptores de angiotensina II) (“Guía Española de Hipertensión Arterial 2005”. Hipertensión, 22, Suplemento 2, 2005.19). La toma de decisión del tratamiento antihipertensivo está basada en el grado de la hipertensión arterial (normal-alta, grado 1, grado 2 y grado 3) y en la asociación con otros factores de riesgos como episodios cardiovasculares, diabetes ó insuficiencia renal (“Guía Española de Hipertensión Arterial 2005”. Hipertensión, 22, Suplemento 2, 2005.19). Sin embargo, en todos los grados de hipertensión arterial, a excepción del grado 3, y según esté ó no asociado a factores de riesgos (“Guía Española de Hipertensión Arterial 2005”. Hipertensión, 22, Suplemento 2, 2005.19), recomienda el uso de un tratamiento no farmacológico, o dicho de otra forma, adoptar cambios en el estilo de vida, complementado ó no con tratamiento farmacológico, para llegar a normalizar las cifras de tensión arterial y de esa forma prevenir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Entre los cambios en el estilo de vida, la alimentación desempeña un papel fundamental en el tratamiento de la hipertensión arterial, como lo demuestran los estudios DASH y INTERSALT, sobre el beneficio del uso de verduras, pescado, frutas, grasas no saturadas y restricción de sal para el control de la presión arterial (“Guía Española de Hipertensión Arterial 2005”. Hipertensión, 22, Suplemento 2, 2005.19).

Explicación de la invención

Los autores de la presente invención han descubierto, sorprendentemente, que la L-Carnitina lleva a cabo una función de control sobre la hipertensión arterial, pudiendo constituir ésta un suplemento nutricional que ayude al control de la mencionada patología, así como usarse junto, a otros antihipertensivos, como coadyuvante para un mayor control de la hipertensión arterial.

La hipertensión arterial (HTA) constituye el principal factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares en los países occidentales, siendo uno de los principales problemas socio-sanitarios de las sociedades industrializadas. En España, los últimos datos de mortalidad analizados demuestran que la hipertensión arterial es responsable de una de cada cuatro muertes, de las cuales, una de cada 2,5 es debida a causa cardiovascular (Banegas J.R., y Rodríguez F. (2002). *Rev. Clin. Esp.* 202 (1): 12-15.). Además, es importante señalar el hecho de que en los pacientes hipertensos se produce una acumulación de otros factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus e hiperinsulinemia basal o síndrome de insulinoresistencia (Almodóvar C. *et al* (1996) Asociación de los factores de riesgo metabólico y presiones arteriales en una población natural (Mora de Toledo). *Atención Primaria* 17: 458-462.).

Según lo indicado previamente, existen medicamentos muy eficaces para el control de la presión arterial, sin embargo a pesar de ello, hay un alto porcentaje de la población cuyos niveles de presión arterial no llegan a controlarse, de forma que por una u otra causa, sólo se consigue controlar la HTA en menos de un 50% de los enfermos hipertensos.

Así la presente invención aporta un nuevo uso para la L-carnitina como producto para el control de la hipertensión. De este modo, la L-carnitina podría emplearse como producto funcional, como suplemento en la dieta ó bien mediante la utilización de formas farmacéuticas, para ayudar al control de la hipertensión arterial. Cabría decir que el consumo de L-carnitina podría no ser un sustituto de aquellos medicamentos dirigidos a reducir la presión arterial, así como de las medidas higiénico-dietéticas para mejorar los niveles de presión arterial, sin embargo, su utilización bien sola ó combinación con otras terapias antihipertensiva, podría realizar un efecto coadyuvante al control de la tensión arterial, dado su efecto hipotensor o anti-hipertensivo. A todo ello habría que añadir la baja toxicidad que presenta la L-carnitina, así como la falta de efectos secundarios, la cual la hace candidata perfecta como suplemento a aplicar en las personas hipertensas.

Así, un primer aspecto de la invención se relaciona con el uso de la L-carnitina para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Un segundo aspecto de la invención se relaciona con el uso de la L-carnitina como coadyuvante en una composición farmacéutica para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Un tercer aspecto de la invención se relaciona con el uso de la L-carnitina para la elaboración de un suplemento nutricional para el tratamiento o control de la hipertensión arterial.

Un cuarto aspecto de la invención se relaciona con una composición farmacéutica para el tratamiento de la hipertensión arterial que comprende L-carnitina en una cantidad terapéuticamente efectiva. En una realización preferida de este aspecto de la invención la composición farmacéutica además comprende otros agentes para el tratamiento de la hipertensión arterial o antihipertensivos.

ES 2 306 610 B1

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el análisis de la presión diastólica (mm de Hg) para ratas que han sido tratadas con 300 de L-carnitina mg/kg. La columna A representa un grupo de ratas normotensas no tratadas con L-carnitina, la columna B un grupo de ratas hipertensas no tratadas con L-carnitina, la columna C un grupo de ratas normotensas tratadas con L-carnitina, y la columna D grupo de un ratas hipertensas tratadas con L-carnitina.

La figura 2 muestra el análisis de la presión sistólica (mm de Hg) para ratas que han sido tratadas con 300 de L-carnitina mg/kg. La columna A representa un grupo de ratas normotensas no tratadas con L-carnitina, la columna B un grupo de ratas hipertensas no tratadas con L-carnitina, la columna C un grupo de ratas normotensas tratadas con L-carnitina, y la columna D grupo de un ratas hipertensas tratadas con L-carnitina.

Exposición detallada de modos de realización

A continuación se detallan los ejemplos de realización de la invención, los cuales no limitan la invención, sino que su finalidad es ilustrarla, poniendo de manifiesto la capacidad de la L-carnitina para actuar como hipotensor.

Ejemplos de realización de la invención

Ejemplo 1

La invención se llevó a cabo usando ratas hipertensas y normotensas de edades comprendidas entre 20-22 semanas. A esta edad las ratas hipertensas presentan una hipertensión continua y mantenida. Se realizaron cuatro grupos experimentales de animales:

- Grupo A: ratas normotensas no tratadas con L-carnitina.
- Grupo B: ratas hipertensas no tratadas con L-carnitina.
- Grupo C: ratas normotensas tratadas con L-carnitina.
- Grupo D: ratas hipertensas tratadas con L-carnitina.

El tratamiento con L-carnitina consistió en administrar en agua de bebida 300 mg de L-carnitina/Kg de peso corporal durante un periodo de 12 semanas. Una vez transcurrido este tiempo, realizamos medida de la presión arterial sistólica y diastólica. Los resultados obtenidos fueron:

Presión sistólica (Figura 2):

- grupo A: $166,6 \pm 1,6$ mm de Hg
- grupo B: $238,5 \pm 2,2$ mm de Hg
- grupo C: $167,3 \pm 1,3$ mm de Hg
- grupo D: $191,5 \pm 2,6$ mm de Hg

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p < 0.0001$. Aplicando el análisis por test de Student-Newman-Keuls de comparación pareada se obtuvieron las siguientes significaciones:

- A-B: $p < 0.001$
- A-D: $p < 0.001$
- B-C: $p < 0.001$
- B-D: $p < 0.001$
- C-D: $p < 0.001$

Presión diastólica (Figura 1):

- grupo A: $127,7 \pm 0,7$ mm de Hg
- grupo B: $205,5 \pm 1,0$ mm de Hg
- grupo C: $138,1 \pm 0,4$ mm de Hg
- grupo D: $167,7 \pm 2,1$ mm de Hg

ES 2 306 610 B1

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p < 0.0001$. Aplicando el análisis por test de Student-Newman-Keuls de comparación pareada se obtuvieron las siguientes significaciones:

- 5 ■ A-B: $p < 0.001$
- A-D: $p < 0.001$
- B-C: $p < 0.001$
- 10 ■ B-D: $p < 0.001$
- C-D: $p < 0.001$

15 Estos resultados muestran que la administración diaria de 300 mg/kg peso corporal de L-carnitina durante 12 semanas, disminuye la presión arterial diastólica en un 56% y la sistólica en un 66%, lo que demuestra el efecto hipotensor de la L-carnitina.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 306 610 B1

REIVINDICACIONES

1. Uso de la L-carnitina para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial.

5 2. Uso de la L-carnitina como coadyuvante en la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hipertensión arterial.

10 3. Uso de la L-carnitina para la elaboración de un suplemento nutricional para el tratamiento de la hipertensión arterial.

4. Composición farmacéutica para el tratamiento de la hipertensión arterial que comprende L-carnitina en una cantidad terapéuticamente efectiva.

15 5. Composición farmacéutica según la reivindicación anterior que además comprende otros agentes para el tratamiento de la hipertensión arterial.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG 1

PRESIÓN DIASTÓLICA

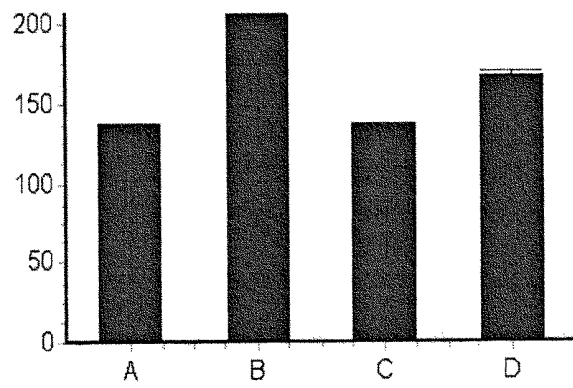
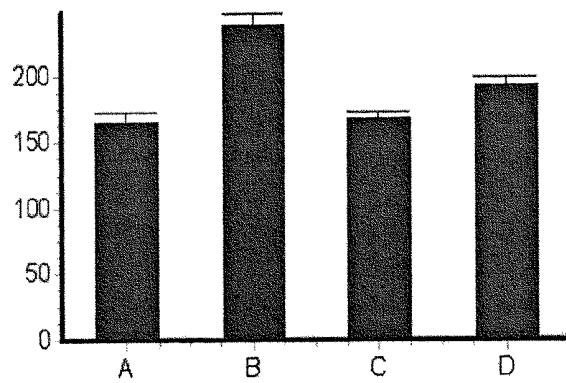
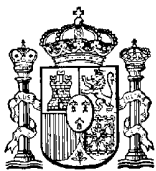


FIG 2

PRESIÓN SISTÓLICA





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 306 610

② Nº de solicitud: 200701091

③ Fecha de presentación de la solicitud: **16.04.2007**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **A61K 31/205** (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 0027386 A1 (SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.) 18.05.2000, reivindicaciones 1,3; página 1, líneas 8-9; página 4, líneas 4-9,19-21; página 6.	1-5
X	US 2007072927 A (VITA JOSEPH A.) 29.03.2007, reivindicación 1.	1-5
X	US 4599232 A (BERTILLI ALBERTO) 08.07.1986, resumen; columna 1, líneas 6-23.	1-5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

29.04.2008

Examinador

E. Albarrán Gómez

Página

1/1