(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
13 de enero de 2011 (13.01.2011)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2011/004038 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/205 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2010/000290

(22) Fecha de presentación internacional:
6 de julio de 2010 (06.07.2010)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200901543 7 de julio de 2009 (07.07.2009) ES

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados salvo US)*: **UNIVERSIDAD DE SEVILLA** [ES/ES]; OTRI - Universidad de Sevilla, Pabellón de Brasil, Paseo de Las Delicias s/n, E-41012 Sevilla (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes *(para US solamente)*: **VAZQUEZ CUETO, Carmen María** [ES/ES]; Facultad de Biología, Departamento de Fisiología y Zoología, C/ Avenida Reina Mercedes s/n, E-41012 Sevilla (ES). **MATE BARRERO, Alfonso** [ES/ES]; Facultad de Biología, Departamento de Fisiología y Zoología, C/ Avenida Reina Mercedes s/n, E-41012 Sevilla (ES). **MONSERRAT GARCÍA, Maria Teresa** [ES/ES]; Facultad de Biología, Departamento de Fisiología y Zoología, C/ Avenida Reina Mercedes s/n, E-41012 Sevilla (ES). **MIGUEL CARRASCO, Jose Luis** [ES/ES]; Facultad de Biología, Departamento de Fisiología y Zoología, C/ Avenida Reina Mercedes s/n, E-41012 Sevilla (ES).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, 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, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

WO 2011/004038 A1

(54) **Title**: USE OF L-CARNITINE FOR PREVENTING INFLAMMATORY CARDIAC DAMAGE ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION

(54) **Título** : USO DE LA L-CARNITINA PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL DAÑO CARDÍACO INFLAMATORIO ASOCIADO A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

(57) **Abstract**: The present invention relates to the use of L-carnitine for producing a drug or a food supplement to control the cardiac inflammatory process associated with arterial hypertension. Likewise, the invention also relates to pharmaceutical compositions for treating said disorder, which include a therapeutically effective amount of L-carnitine.

(57) **Resumen**: La presente invención se refiere al uso de la L-carnitina para la elaboración de un medicamento o un suplemento nutricional para combatir el proceso inflamatorio cardíaco que acompaña a la hipertensión arterial. Del mismo modo, esta invención también está referida a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la citada alteración, que comprendan una cantidad terapeúticamente efectiva de L-carnitina.

Título

Uso de la L- carnitina para la prevención y tratamiento del daño cardíaco inflamatorio asociado a la hipertensión arterial

Objeto 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 combatir el proceso inflamatorio cardiaco que acompaña a la hipertensión arterial. Del mismo modo, esta invención también está referida a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la citada alteración, que comprendan una cantidad terapéuticamente efectiva de L-carnitina.

Estado de la técnica

La cardiopatía hipertensiva se define como el daño producido en el corazón del paciente hipertenso. La presencia de cardiopatía hipertensiva puede aparecer bien en forma de hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica o fibrilación auricular. En España, la prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) está cercana al 35%; a pesar de ello, solo el 65% de la población hipertensa se halla diagnosticada, con un 85% de pacientes sometidos a tratamiento. Las cifras son más alarmantes aun, si consideramos que solo el 25% de los hipertensos tratados están controlados.

El tratamiento de la HTA debe relacionarse con una cuantificación del riesgo cardiovascular global. Este concepto se fundamenta en el hecho de que solo una pequeña fracción de la población hipertensa presenta exclusivamente una elevación de la presión arterial, de modo que la inmensa mayoría tiene otros factores de riesgo añadidos (Mancia G. y col. J. Hypertens. 25: 1105-1187, 2005). De forma que cuando están presentes de forma simultánea la alteración de la presión arterial y factores de riesgos metabólicos (diabetes, síndrome metabólico), los efectos se potencian entre sí, dando lugar a un riesgo cardiovascular global que es mayor que la suma de sus componentes individuales (Kannel W.B. J.Clin. Hypertens. 6: 393-399, 2002). Por consiguiente, en los sujetos de riesgo cardiovascular global alto, los objetivos del tratamiento antihipertensivo, así como otras estrategias terapéuticas, son diferentes de los que se aplican en las personas de un riesgo cardiovascular global más bajo (European Society of Hipertension- European Society of Cardiology: guidelines for the management of arterial hipertension, 2007).

Además de la amplia gama de fármacos de los que disponemos, actualmente se siguen estudiando nuevas terapias para el tratamiento de la HTA. En este sentido nos encontramos con un fármaco inhibidor directo de la renina que se dirige contra el sistema de la renina en su lugar de activación (Nguyen G. Kidney Int. 70: 618-620,2006), y que reduce con eficacia la presión arterial en caso de hipertensión. Sin embargo, no se disponen de datos concluyentes sobre los efectos protectores cardiovasculares del citado fármaco.

Centrándonos en el daño cardiaco producido por la HTA, cada vez son más los estudios que señalan al sistema renina-angiotensina (SRA) como principal elemento implicado en la fisiopatología de la misma (Touyz R.M. Antioxid. Redox. Signal. 7: 1302-1314, 2005; Valko M. y col. Int. J. Biochem. Cell. Biol. 39: 44-48, 2007), sistema que ejerce sus efectos gracias a la acción de la angiotensina II (ANG II). La ANGII a través de la unión con su receptor AT-1, actúa alterando la estructura cardiaca e incrementando la rigidez miocárdica y los procesos inflamatorios en las células cardiacas, conduciendo a la disfunción cardiaca (Schmieder R.E. Nephrol. Dial Transplant. 20: 2610-2612,2005; Cuspidi C. y col. Vasc. Health Risk Manag. 4: 67-73, 2008).

Estudios indican que la principal ruta de señalización que pone en funcionamiento el proceso inflamatorio es iniciada por las especies reactivas de oxígeno (EROs), entre ellas la principal formadora en los procesos hipertensivos, el anión superóxido, inducidas por la activación de la NADPH oxidasa. Estas EROs activan moléculas señalizadoras, entre las que se encuentra el factor de transcripción NF-κB (Marchesi C. y col. Arch. Biochem. Biophys. 420: 222-236, 2008), mediante la fosforilación de IκB y activándose genes que codifican citoquinas proinflamatorias, IL-1β, IL-6 y TNF-α (Hall J.E. y col. J. Mol. Cell Cardiol. 41: 580-591, 2006; Doughan A.K. y col. Circ. Res. 102: 488-496, 2008).

La L-carnitina (L-3-hidroxi-4-N,N,N-trimetilaminobutirato) (LC) 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 (Rebouche C. J. FASEB J. 6: 3379-3386,1992).

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. Physiol. Rev. 63: 1420-1480, 1983), desempeñando un papel crucial en el metabolismo de los ácidos grasos.

El 75% de la cantidad de LC 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. J. Biol. Chem. 248: 2176-2181, 1973).

La LC 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 LC está justificada la suplementación con la misma. Estas deficiencias afectan principalmente al músculo y al corazón, ya que su principal fuente de energía son los ácidos grasos. De ahí el uso de la LC en algunas patologías cardiovasculares (Ferrari R. y col. Ann.N.Y.Acad.Sci. 033: 79-91, 2004; Kendler B.S. J. Cardiovasc. Nurs. 21: 9-16, 2006), y aunque no se conocen con exactitud sus mecanismos de acción, se cree debido a las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la LC (Savica V. y col.Semin. Nephrol. 24: 464-468, 2004; Laviano A. y col. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 9: 442-448, 2006). Así, se ha demostrado el efecto beneficioso del tratamiento con LC en pacientes con lesión del músculo cardiaco provocada por isquemia (Lopaschuk G. Am. Heart J. 139: S115-S119,2000). Además, se ha observado que el tratamiento con LC incrementa la concentración de ATP y el metabolismo de la glucosa en ratas isquémicas (Broderick T.L. y col. Circulation 87: 972-981,1993), disminuye los esteres de ácidos grasos en el miocardio, y tiene un efecto positivo y dosis dependiente en la protección del ventrículo y en la contractilidad del músculo cardiaco isquémico en perros (Lango R. y col. Cardiovasc. Res. 51: 21-29, 2001). Por otra parte, la administración de LC disminuye la mortalidad después del infarto agudo de miocardio, así como el diámetro del ventrículo izquierdo en el fallo cardiaco congestivo (Anand I. y col. Cardiovasc. Drugs Ther. 12:291-299, 1998). Además, se ha demostrado el efecto protector de la LC en la cardiomiopatía producida por la administración de adriamicina, un fármaco utilizado en la quimioterapia anticancerígena (Hong YM y col. Pediatr . Res.51, 249-255, 2002).

Los mecanismos de acción de la LC no están aun muy claros, como indicamos anteriormente, pero estudios realizados en nuestro laboratorio han demostrado en ratas hipertensas que la LC producía un descenso en los valores de presión arterial sistólica y diastólica (Monserrat M. T. y col. J. Hypertens. 25: S254, 2007), así como se ha demostrado que la LC reduce los niveles de TNF-α e IL-1β en ratas con fallos cardiacos (Vescovo G. y col. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 283: C802-C810, 2002; Savica V. y col.Semin. Nephrol. 24: 464-468, 2004), así como en pacientes infectados con HIV. Finalmente, un derivado de la LC, la propionil-L-carnitina (PLC), induce la inhibición del crecimiento y de un incremento de la

apoptosis en las células del musculo liso, inhibiendo la activación de NF-kB y regulando la expresión de la proteína inhibitoria IkB (Orlandi A. y col. J. Biol. Chem. 282: 4932-4942, 2007).

Descripción de la invención

Los autores de la presente invención han descubierto, que la LC disminuye el proceso inflamatorio cardiaco que acompaña a la HTA, pudiendo constituir ésta un suplemento nutricional que proteja al corazón frente a la mencionada patología, así como usarse sola, o junto a otros antihipertensivos, como coadyuvante para una mayor protección del daño cardiaco asociado a la hipertensión arterial. Este efecto protector de la L-carnitina se produce por una parcial inactivación de la enzima NADPH oxidasa así como por una inhibición en el sistema NF-κB/IκB.

La hipertensión arterial (HTA) se define como la elevación mantenida de la presión arterial por encima de los límites normales. Esta HTA ha de considerarse como un factor importante de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (ECV). La elevación de la presión sanguínea es responsable del 62% de los ataques al corazón y del 49% de las enfermedades coronarias (World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: WHO; 2002. http://www.who.int/whr/2002). Así, el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular aumenta progresivamente con el incremento de la presión sanguínea (He F.J. y McGregor G.A. Curr. Opin. Cardiol. 22: 298-305, 2007). Este hecho, junto con la prevalencia elevada de hipertensión arterial en la población y la ausencia de manifestaciones clínicas que la hagan evidente, explica por qué en un informe de la organización mundial de la salud (OMS) se cita la hipertensión arterial como primera causa de muerte en todo el mundo (Ezzati M. y col., Lancet 360. 1347-1360, 2002).

Por tanto, y según lo indicado anteriormente, es importante orientar el objetivo terapéutico antihipertensivo no solo a disminuir las cifras de presión arterial, sino a buscar la existencia de lesión en el órgano y, si la hubiese, iniciar el tratamiento más adecuado para evitar su progresión o incluso, lograr la reversión del daño. Es más, en la era de la medicina preventiva en la que nos encontramos, debe de ser objetivo de la investigación el estudio de nuevas terapias antihipertensivas que hayan demostrado su eficacia como hipotensora y como protectora frente al desarrollo de las complicaciones, entre ellas la aparición de ECV asociadas a la HTA.

Así, la presente invención aporta un nuevo uso para la L-carnitina (LC) como producto antiinflamatorio que protege al corazón en la HTA. De este modo, la LC podría emplearse como producto funcional, como suplemento en la dieta ó bien mediante la utilización de formas farmacéuticas, para ayudar a prevenir o controlar el daño cardiaco inflamatorio asociado a la HTA. Cabría decir que el consumo de LC podría no ser un sustituto de aquellos medicamentos dirigidos a proteger el corazón de los altos valores de presión arterial, sin embargo, su utilización bien sola ó en combinación con otras terapias antihipertensiva, podría realizar un efecto coadyuvante cardioprotector en la HTA, dado su actividad hipotensora y antiinflamatoria. A todo ello habría que añadir que dada la baja toxicidad que presenta la L-carnitina, así como la falta de efectos secundarios, 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 la prevención y tratamiento del daño cardiaco inflamatorio asociado a 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 la prevención y tratamiento del daño cardiaco inflamatorio asociado a 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 la prevención y tratamiento del daño cardiaco inflamatorio asociado a la hipertensión arterial.

Un cuarto aspecto de la invención se relaciona con una composición farmacéutica para la prevención y tratamiento del daño cardiaco inflamatorio asociado a 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.

Modo de realización de la invención

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 protector del daño cardiaco asociado con la hipertensión arterial.

La invención se llevó a cabo usando ratas hipertensas (*Spontaneoulsy Hypertensive rats, SHR*) y normotensas (*Wistar-Kyoto rats, WKY*) 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 (WKY).
- Grupo B: ratas hipertensas SHR no tratadas con L-carnitina (SHR).
- Grupo C: ratas normotensas tratadas con L-carnitina (WKYLC).
- Grupo D: ratas hipertensas tratadas con L-carnitina (SHRLC).

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, sacrificamos los animales y obtenemos sangre para la obtención del plasma así como aislamos el corazón. En el plasma determinamos los valores de las citocinas proinflamatorias IL-1β e IL-6. En el corazón, mediante la técnica de PCR a tiempo real, determinamos la expresión génica correspondiente a estas citoninas, así como aquella de la subunidad p22phox de la enzima NADPH oxidasa y la del NF-κB e IκB.

En la **Tabla I** se muestran los valores correspondientes a los niveles plasmáticos de las IL-1β e IL-6 en los cuatro grupos experimentales de animales.

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p<0.0007$ y $p<0.0001$ para IL-1β e IL-6, respectivamente. Aplicando el análisis por test de Tukey-Kramer, de comparación pareada, se obtuvieron las siguientes significaciones para IL-1β:

- WKY-SHR: $p<0.01$
- SHR-SHRLC: $p<0.01$
- SHR-WKYLC: $p< 0.01$

y para IL-6 de:

- WKY-SHR: $p<0.05$
- SHR-SHRLC: $p<0.001$
- SHR-WKYLC: $p< 0.001$

	WKY	WKYLC	SHR	SHRLC
IL-1β	21,4 ± 2,2	20,5 ± 2,1	33,2 ± 1,8	22,8 ± 1,2
IL-6	82 ± 1,1	70 ± 6	110 ± 8	62 ± 5

Tabla I.- Valores plasmáticos de citocinas proinflamatorias (pg/ml)

En la **Tabla II** se muestran los valores correspondientes a la expresión génica de las IL-1β e IL-6 en el corazón de los cuatro grupos experimentales de animales.

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p<0.0001$ y $p<0.0001$ para IL-1β e IL-6, respectivamente. Aplicando el análisis por test de Tukey-Kramer, de comparación pareada, se obtuvieron las siguientes significaciones para IL-1β:

- WKY-SHR: $p<0.001$
- SHR-SHRLC: $p<0.001$
- SHR-WKYLC: $p< 0.001$

y para IL-6 de:

- WKY-SHR: $p<0.001$
- SHR-SHRLC: $p<0.001$
- SHR-WKYLC: $p<0.001$

	WKY	WKYLC	SHR	SHRLC
IL-1β	15,1 ± 1,3	15,3 ± 0,7	29,4 ± 3,5	12,3 ± 1,1
IL-6	219 ± 36	296 ± 28	723 ± 104	237 ± 50

Tabla II.- Expresión relativa del ARNm correspondientes a las citocinas proinflamatorias en el corazón

En la **Tabla III** se muestran los valores de la expresión génica correspondiente a p22phox, NF-κB e IκB en el corazón de los cuatro grupos experimentales de animales.

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p<0.0001$, $p<0.0001$ y $p<0.0001$ para p22phox, NF-κB e IκB, respectivamente. Aplicando el análisis por test de Tukey-Kramer, de comparación pareada, se obtuvieron las siguientes significaciones para p22phox:

- WKY-SHR: $p<0.001$
- SHR-SHRLC: $p<0.01$
- SHR-WKYLC: $p< 0.001$

para NF-κB de:

- WKY-SHR: $p<0.001$
- SHR-SHRLC: $p<0.001$
- SHR-WKYLC: $p<0.001$

para IκB de:

- WKY-SHR: $p<0.001$
- WKY-SHRLC :$p<0.01$
- SHR-SHRLC: $p<0.001$
- SHR-WKYLC :$p<0.001$
- WKYLC-SHRLC :$p<0.001$

Estos resultados muestran que la administración diaria de 300mg / kg peso corporal de L-carnitina durante 12 semanas, protege al corazón del proceso inflamatorio que acompaña a la hipertensión arterial, en parte causante del daño orgánico asociado a la misma, mediado por una inactivación de la NADPH oxidasa así como por una inhibición en el sistema NF-κB/IκB.

	WKY	WKYLC	SHR	SHRLC
p22phox	311 ± 15	273 ± 26	661 ± 66	440 ± 33
NF-κB	17,4 ± 1,2	16,7 ± 1,2	44,3 ± 4,8	18,3 ± 2,1
IκB	454,0 ± 20,2	399,0 ± 28,0	158,0 ± 8,6	576,0 ± 33

Tabla III.- Expresión relativa del ARNm correspondientes a p22phox y al sistema NF-κB/IκB en el corazón

Reivindicaciones

1. Uso de la L-carnitina para la elaboración de un medicamento para la prevención y tratamiento del daño cardiaco inflamatorio asociado a la hipertensión arterial.

2. Uso de la L-carnitina como coadyuvante en composiciones farmacéuticas para la prevención y tratamiento del daño cardiaco inflamatorio asociado a la hipertensión arterial.

3. Uso de la L-carnitina para la elaboración de un suplemento nutricional para la prevención y tratamiento del daño cardiaco inflamatorio asociado a la hipertensión arterial.

4. Composición farmacéutica para la prevención y tratamiento del daño cardiaco inflamatorio asociado a la hipertensión arterial que comprende L-carnitina, en una cantidad terapéuticamente efectiva.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ ES 2010/000290

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES, EPODOC, CAS, WPI, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FRISHMAN, WILLIAM H. et al.; Alternative and Complementary Medicine for Preventing and Treating Cardiovascular Disease; Disease-A-Month, Year Book Publ., Chicago, IL, US; volume 55, número 3, pages 121-192; 01-03-2009; ISSN 0011-5029.	1-3
X	MIGUEL-CARRASCO, JOSÉ L. et al.; The role of inflammatory markers in the cardioprotective effect of L-carnitine in L-NAME-induced hypertension; American Journal of Hypertension, volume 21, número 11, pages 1231-1237, November 2008; ISSN 0895-7061.	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11.October.2010 (11.10.2010)	**(15.10.2010)**
Name and mailing address of the ISA/ O.E.P.M. Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España. Facsimile No. 34 91 3495304	Authorized officer N. Vera Gutiérrez Telephone No. +34 91 349 55 44

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2010/000290

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ES 2306610 A1 (UNIVERSIDAD DE SEVILLA) 01.11.2008; the whole document.	4-5
X	WO 0027386 A1 (SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.) 18.05.2000; page 4, lines 19-21; page 6, lines 1-24; claims 1, 3.	4-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2010/000290

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ES 2306610 AB	01.11.2008	WO 2008125714 A	23.10.2008
WO 0027386 A	18.05.2000	WO 0027387 A	18.05.2000
		CA 2350071 A	18.05.2000
		AU 1258699 A	29.05.2000
		EP 1128823 A	05.09.2001
		US 2002091092 A	11.07.2002
		JP 2002529408 T	10.09.2002
		US 2003220363 A	27.11.2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2010/000290

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/205 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº

PCT/ ES 2010/000290

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, CAS, WPI, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
X	FRISHMAN, WILLIAM H. et al.; Alternative and Complementary Medicine for Preventing and Treating Cardiovascular Disease; Disease-A-Month, Year Book Publ., Chicago, IL, US; volume 55, número 3, páginas 121-192; 01-03-2009; ISSN 0011-5029.	1-3
X	MIGUEL-CARRASCO, JOSÉ L. et al.; The role of inflammatory markers in the cardioprotective effect of L-carnitine in L-NAME-induced hypertension; American Journal of Hypertension, volumen 21, número 11, páginas 1231-1237, noviembre 2008; ISSN 0895-7061.	1-3

☒ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
11.Octubre.2010 (11.10.2010)	**15 de octubre de 2010 (15.10.2010)**
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España. Nº de fax 34 91 3495304	Funcionario autorizado N. Vera Gutiérrez Nº de teléfono +34 91 349 55 44

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº

PCT/ES 2010/000290

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
X	ES 2306610 A1 (UNIVERSIDAD DE SEVILLA) 01.11.2008; todo el documento.	4-5
X	WO 0027386 A1 (SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.) 18.05.2000; página 4, líneas 19-21; página 6, líneas 1-24; reivindicaciones 1, 3.	4-5

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional Nº

PCT/ES 2010/000290

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
ES 2306610 AB	01.11.2008	WO 2008125714 A	23.10.2008
WO 0027386 A	18.05.2000	WO 0027387 A	18.05.2000
		CA 2350071 A	18.05.2000
		AU 1258699 A	29.05.2000
		EP 1128823 A	05.09.2001
		US 2002091092 A	11.07.2002
		JP 2002529408 T	10.09.2002
		US 2003220363 A	27.11.2003

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº

PCT/ ES 2010/000290

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/205 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)