



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 407**

51 Int. Cl.:

**A23K 1/16** (2006.01)

**A23K 1/18** (2006.01)

**A23L 1/305** (2006.01)

**A61K 31/205** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01982309 .5**

86 Fecha de presentación : **18.09.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1322176**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2003**

54

Título: **Uso de carnitina para aumentar la bradicardia inducida por entrenamiento.**

30

Prioridad: **18.09.2000 EP 00120382**  
**12.12.2000 EP 00127147**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.09.2007**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.09.2007**

73

Titular/es: **Lonza AG.**  
**Münchensteinerstrasse 38**  
**4002 Basel, CH**

72

Inventor/es: **Harmeyer, Johein;**  
**Sporleder, Hans-Peter;**  
**Wedemeyer, Ulrike;**  
**Chrobok, Cornelia;**  
**Coenen, Manfred y**  
**Vervuert, Ingrid**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 280 407 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Uso de carnitina para aumentar la bradicardia inducida por entrenamiento.

5 La presente invención se refiere al uso no terapéutico de carnitina para aumentar o lograr la bradicardia inducida por entrenamiento en un mamífero, preferiblemente en un caballo, o un ser humano.

10 En numerosas especies de mamíferos, especialmente en el hombre, el ejercicio físico buscando como objetivo el aumento del estado físico lleva a una función cardíaca mejorada. El ejercicio prolongado provoca un aumento del tamaño del corazón y del volumen sistólico. Como resultado de estas adaptaciones, el corazón entrenado y fortalecido se contrae menos a menudo para la misma carga de trabajo mientras expulsa la misma cantidad de sangre oxigenada que se transporta a los tejidos como antes del comienzo del entrenamiento. El volumen minuto (VM) cardíaco que es producto del volumen sistólico (VS) y de la frecuencia de bombeo (frecuencia cardíaca FC) normalmente no cambia para el mismo nivel de ejercicio físico antes y después de un periodo de entrenamiento. Durante el reposo y en ausencia de esfuerzo físico la FC está marcadamente disminuida tras un periodo de entrenamiento físico, mientras que el VS está aumentado concomitantemente, manteniendo de esta manera el VM esencialmente igual:  $VS \times FC = VM$ . El descenso de la FC en reposo y durante el ejercicio se llama bradicardia inducida por entrenamiento. Está provocada por un agrandamiento del corazón debido al entrenamiento, siendo dicho agrandamiento debido a un aumento del volumen de las fibras musculares cardíacas individuales. Concomitantemente, el volumen de llenado del corazón y el volumen sistólico aumentan. (Scheuer, J. *et al.*, Cardiovascular adaptations to physical training. *Ann. Rev. Physiol.* 1977, 39: 221).

25 Una bradicardia inducida por entrenamiento está acompañada por una resistencia aumentada a la fatiga y un mejor funcionamiento del corazón en condiciones de tensión física máxima si se compara con un corazón desentrenado. Este fenómeno se conoce desde principios de los años treinta y desde entonces se ha confirmado en numerosos estudios. Incluso en esfuerzo físico gradual, moderado, el corazón de individuos entrenados latirá más lentamente que el de un individuo desentrenado (Schaible, T. *et al.*, Effects of physical training by running or swimming on ventricular performance of rat hearts. *J. Appl. Physiol.* 1979, 46: 854; Pechar, G. *et al.*, Specificity of cardiorespiratory adaptation to bicycle and treadmill training. *J. appl. Physiol.* 1974, 36: 753). Se ha demostrado el efecto de la disminución de la FC para el hombre y animales siendo más pronunciada durante las primeras dos a tres semanas de entrenamiento. Después sólo se logra una reducción adicional moderada que cesará casi por completo después de tres a cuatro meses de entrenamiento continuo. En este tiempo, el bradicardia inducida por entrenamiento puede considerarse máxima (Tipton, C., Training an bradycardia in rats. *Am. J. Physiol.* 1965, 209: 1089; Scheuer J. *et al.*, Cardiovascular adaptations to physical training. *Ann. Rev. Physiol.* 1977, 39: 221).

35 Aunque es más pronunciada en el hombre, la bradicardia inducida por entrenamiento no es exclusiva del hombre. El fenómeno se ha descrito repetidamente en perros y ratas (Wyatt, H. *et al.*, Influences of physical training on the heart of dogs. *Circ. Res.* 1974, 35: 883; Tipton, C., Training and bradycardia in rats, *Am. J. Physiol.* 1965, 209: 1089; Codini, M. *et al.*, Cardiac responses to moderate training in rats, *J. Appl. Physiol.* 1977, 42: 262).

40 Por el contrario, hasta ahora, la bradicardia inducida por entrenamiento era literalmente desconocida para el caso de los caballos. Aunque esto sería un efecto bastante deseado para caballos de carreras (trotones), se ha observado inútilmente en numerosos proyectos de investigación (Bayly, W. *et al.*, *Am. J. Vet. Res.* 1983, 44: 544; Skarda, R. *et al.*, *Am. J. Vet. Res.* 1976, 37:1485; Fregin, G. y Thomas D. P., en: *Equine Exercise Physiology*. Editores. Snow, D. H. *et al.*, Burlington Press Ltd./ Cambridge 1983, 76; Persson, S. G. B. et al., en : *Equine Exercise Physiology*. Editores. Snow, D. H. *et al.*, Burlington Press Ltd./ Cambridge 1983, 458; Rose, R. J. *et al.*, 1983, *Vet. Rec.* 113: 612; Miller, P. A. y Lawrence L. M., en: J., *Equine Exercise Physiology II*, Editores. Gillespie, J. R. y Robinson, N. E., ICEEP Publications, San Diego, 1987, 476). Esto probablemente es debido al hecho de que los caballos se han optimizado evolutivamente para una actuación física y ejercicio de resistencia mientras corren. En comparación con otras especies animales, es probable que la entrada parasimpática al corazón equino sea mayor. Esta entrada nerviosa autónoma mayor parece ser parcialmente responsable de la relativamente baja frecuencia cardíaca de los caballos en reposo y durante intensidades moderadas de ejercicio. Un control parasimpático aumentado del corazón equino se debe probablemente a factores genéticos, programando el órgano para un grado de actuación física relativamente alto.

55 La L-carnitina es un derivado de aminoácido que es esencial para la oxidación de ácidos grasos y para el funcionamiento de glucosa eficaz. La L-carnitina es esencial para transportar ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial y para la posterior ruptura de grasas. Se ha reconocido la deficiencia de carnitina en varias anomalías metabólicas determinadas genéticamente, donde está asociada con el desarrollo de cardiomiopatías y disfunción del músculo esquelético.

60 El documento WO 98/43617 describe un complemento dietético que comprende L-carnitina, coenzima Q10 y taurina que es útil en la corrección de la anomalía en la energética mitocondrial observada en fallos cardíacos y otras enfermedades determinadas.

65 El documento EP 0 680 945 A2 describe un complejo de carnitina y glicina y composiciones que contienen este complejo y cloruro de magnesio y/o L-arginina. También se ha encontrado que las composiciones, aparte de su efecto en el aumento de la producción de energía, son eficaces para prevenir y tratar la ascitis en pollos y disminuir la tasa

## ES 2 280 407 T3

de mortalidad entre los polluelos de avestruz. Es más, se ha encontrado que las composiciones mejoran su inmunidad frente a infecciones, para mejorar su función cardíaca y prevenir hipoglucemia.

5 El documento EP 0 972 451 A1 describe un aditivo de alimentación animal líquido en forma de una emulsión de agua en aceite que comprende L-camitina y uno o más aceites vegetales. El alimento líquido puede administrarse a animales que están sometidos a una carga más duradera como una participación en una carrera.

10 El documento DE 200 03 795 UI describe una preparación con forma sólida que contiene L-camitina para la administración a caballos. La preparación se usa para aumentar las capacidades del caballo, por ejemplo, en carreras de caballos, aumentando la tolerancia al esfuerzo y acortando la fase de regeneración.

15 El documento DE 297 09 820 U1 describe un complemento dietético especial que comprende L-carnitina, L-arginina, L-glicina y piridoxina. El complemento también puede usarse para prevenir enfermedades cardíacas, para aumentar las capacidades físicas y para soportar la actividad cardíaca. El complemento también soporta el descenso de la frecuencia cardíaca tras una actuación física extenuante.

20 Es un objetivo de la presente invención lograr o aumentar un efecto de adaptación inducida por entrenamiento del corazón de un mamífero, en particular de un corazón equino, llevando a una resistencia y actuación mejorada. Este objetivo se logra mediante el uso no terapéutico de carnitina para aumentar o lograr una bradicardia inducida por entrenamiento en un mamífero o ser humano. La carnitina se administra al mamífero concomitantemente al entrenamiento físico. A continuación, se explican en detalle las realizaciones preferidas mediante la ayuda de los dibujos adjuntos, en los que:

25 La figura 1 muestra el efecto del ejercicio físico y complementación de carnitina durante el aumento inducido por entrenamiento en la concentración de lactato en la sangre de caballos.

La figura 2 muestra el aumento inducido por entrenamiento de frecuencia cardíaca (FC) de caballos con y sin complementación de carnitina, durante pruebas de ejercicios.

30 La figura 3 muestra la frecuencia cardíaca (FC) de caballos durante distintos tipos y distintos niveles de ejercicio físico.

35 La preparación que comprende carnitina aumenta o logra bradicardia inducida por entrenamiento en un individuo mamífero. El mamífero puede ser cualquier animal tal como por ejemplo caballos, perros, gatos, ratas. Preferiblemente, el mamífero será un caballo, más preferiblemente un trotón o caballo de carreras. La carnitina puede ser racémica o, preferiblemente, puede ser esencialmente L-camitina pura (camitina), o una correspondiente alcanoil-carnitina tal como por ejemplo acetil-carnitina o propionil-carnitina o una sal adecuada, preferiblemente no higroscópica, de tales compuestos como por ejemplo tartrato de L-camitina, citrato de L-carnitina y magnesio, tartrato de acetil-L-carnitina, citrato de acetil-L-carnitina y magnesio o cualquier mezcla de los compuestos mencionados. La bradicardia, según  
40 la presente invención significa cualquier reducción de la frecuencia del latido cardíaco, expresada como latidos o pulsos por minuto, tras un periodo de entrenamiento físico comparado con la frecuencia cardíaca de un individuo desentrenado, antes del comienzo del entrenamiento. Se refiere a la frecuencia de pulso en reposo, es decir, la frecuencia de pulso del individuo en reposo, en ausencia de esfuerzo físico, pero también puede observarse monitorizando la frecuencia cardíaca a niveles bajos y moderados de ejercicio físico. La bradicardia inducida por entrenamiento puede medirse  
45 por medios convencionales para determinar la frecuencia cardíaca (FC). Una frecuencia cardíaca disminuida dará una resistencia aumentada y una actuación máxima mejorada bajo cargas de trabajo físico gradual.

50 El término "inducida por entrenamiento" se refiere al periodo de ejercicios físicos repetidos al que el individuo se somete, y que está acompañada de administraciones repetidas de la preparación que comprende carnitina a dicho individuo durante dicho periodo. Preferiblemente, el entrenamiento es un entrenamiento de resistencia con el objetivo de aumentar la forma física, tal como cualquier tipo de correr o carreras de largas distancias. Es bien conocido, que solo durante tales ejercicios el metabolismo pasa de glucólisis inicial (lograda mediante ruptura de glucógeno) a oxidación de ácidos grasos. Es el último proceso, en el que la carnitina ejerce una importante función metabólica, probablemente contribuyendo a cambios en la estructura y tamaño del corazón que llevan a la bradicardia

55 Más preferido es que el periodo de entrenamiento completo dure al menos de una a dos semanas, más preferiblemente al menos dos semanas, lo que significa que el ejercicio físico tal como por ejemplo entrenamiento de resistencia se realice regularmente o casi regularmente, lo más preferiblemente cada uno a dos días durante dicho periodo. En el caso de caballos, el alcance cuantitativo de bradicardia inducida por entrenamiento tal como se logra mediante la administración de carnitina, será menor que en otras especies, ya que la bradicardia inducida por entrenamiento era literalmente desconocida hasta ahora. Por tanto, el efecto de carnitina es incluso más notable en caballos, en que la función cardíaca de un animal que está genéticamente en forma para una actuación física máxima puede, sorprendentemente, todavía aumentarse adicionalmente mediante complementación con carnitina. En caballos, el efecto cardíaco máximo será observable tras 4 semanas de entrenamiento. Preferiblemente, los caballos según la presente invención son caballos más jóvenes, desentrenados de hasta 3 años de edad, más preferiblemente de hasta 2 años de edad; el efecto  
60 bradicárdico según la presente invención es más pronunciado en ellos. En caballos, la actuación física aumentada resultante de la bradicardia inducida por entrenamiento puede observarse como un aumento en el valor V200 (Persson, S. G. B. en: *Equine Exercise Physiology*, Editores Snow, D. H. *et al.*, Burlington Press Ltd./ Cambridge 1983, 441),

## ES 2 280 407 T3

es decir, la velocidad al correr de un caballo a la que la frecuencia cardíaca aumenta hasta 200 latidos por minuto. La bradicardia provocada por carnitina resultará en un aumento de V200, lo que significa una mayor velocidad en la carrera (del orden de 600-730 metros/minuto) comparado con un grupo de control de caballos no complementados con carnitina.

5 La complementación con carnitina según la presente invención puede lograrse añadiendo carnitina a mezclas de alimentos usadas habitualmente o añadiendo carnitina a agua potable o a preparaciones líquidas o disoluciones farmacéuticamente aceptables. Las preparaciones líquidas farmacéuticamente aceptables pueden inyectarse o infundirse, o bien por vía intravenosa o bien por vía subcutánea. La ingesta oral de la preparación que comprende carnitina, como un complemento nutricional, es la forma preferida de trabajar la presente invención.

10 Las dosis preferidas requeridas para lograr el efecto de entrenamiento según la presente invención están en el intervalo de 0,01 g a 30 g de carnitina por día para todas las especies. Sin embargo, particularmente en el caso de caballos de carreras, las dosis pueden ascender hasta 150 g de carnitina por día o incluso más, sin tener efectos tóxicos. Preferiblemente, el individuo toma una dosis diaria de 0,001 a 0,2 g de carnitina por kg de peso corporal.

15 También es posible, en otras realizaciones de la presente invención, complementar adicionalmente el alimento con otras sustancias beneficiosas que se han informado que aumentan la función cardíaca junto con la carnitina, por ejemplo, coenzima Q o coenzima Q 10 en particular.

20 La bradicardia inducida por entrenamiento, más concretamente, el aumento de la bradicardia inducida por entrenamiento se logró igualmente mediante la administración de carnitina en la experimentación con ratas y cerdos. Dado que ambos animales son más similares al hombre, la complementación con carnitina durante periodos de entrenamiento aumentará o facilitará la bradicardia inducida por entrenamiento en el hombre, con el resultado de resistencia aumentada a la fatiga y actuación mejorada bajo a niveles máximos de ejercicio.

25 Es un objetivo adicional de la presente invención el uso de carnitina para fabricar una preparación farmacéutica o nutricional destinada a aumentar la bradicardia inducida por entrenamiento en seres humanos en el entrenamiento físico, concomitante con el consumo de dicha preparación. La cantidad preferida de carnitina para el uso en dicha preparación está en el intervalo de 0,01 g a 8 g de carnitina, preferiblemente en el intervalo desde 0,05 hasta 4 g de carnitina. Los aspectos de la invención descritos anteriormente se aplican de la misma manera.

30 Otro objetivo de la presente invención es el uso de carnitina para fortalecer el corazón equino y/o mejorar la actuación cardíaca. Conjuntamente con lo anteriormente dicho, la bradicardia inducida por entrenamiento resulta en una actuación de V200 mejorada y se logra a nivel celular mediante el crecimiento de las fibras del músculo cardíaco, aumentando así el volumen de dichas fibras (Scheuer, J. *et al.*, *ibid.*; Ekblom, B. *et al.*, Effect of training on circulatory response, *J. Appl. Physiol.* 1968, 24: 518) y en consecuencia, los volúmenes ventriculares. Los aspectos de la invención descritos a continuación se aplican de la misma manera.

### 40 Ejemplo 1

#### *Preparación de alimento para caballos*

45 Se mezcla una cantidad de 20 g de Carniking® con de 1 a 5 kg de avena machacada que contiene un concentrado ("Reformhafer®" Fa. Höveler. 40764 Langenfeld) y se le ofrece a un caballo en dos o tres partes al día durante periodos de 4 semanas. Carniking® contiene un 50% de L-carnitina que se absorbe en un silicato que sirve como una matriz de soporte inerte. Dependiendo del tamaño del caballo y de sus cargas de trabajo diarias el animal puede recibir de 3 a 7 kg de heno de buena calidad, de 0,1 a 0,3 kg de una mezcla mineral que contiene los macrominerales y los micronutrientes esenciales incluyendo oligoelementos y vitaminas. También se le puede ofrecer al animal, diariamente, una cantidad de 0,1 a 0,3 kg de aceite vegetal, preferiblemente aceite de lizaza y puede tener acceso libre a piedra de sal. El agua debe estar disponible en todo momento.

### Ejemplo 2

#### 55 *Complemento nutricional para consumo humano*

Se llena una cápsula de gelatina dura con aproximadamente 500 mg de una mezcla en polvo molido finamente. La mezcla en polvo se prepara en una máquina de amasado convencional. La composición esta formada por:

60	L-carnitina	430 mg
	Esterato de sodio	1,5 mg
	Celulosa microcristalina	20 mg
	Polivinilpirrolidona	20 mg

65 Se ingieren diariamente tres cápsulas durante un periodo de entrenamiento de 2-3 semanas, consistiendo dicho entrenamiento en un ejercicio de jogging de 10 km tres veces por semana.

## Ejemplo 3

*Evaluación del efecto de la complementación oral con L-LC (LC) durante el entrenamiento de ejercicio*

5 Se obtuvo LC como L-carnitina disponible comercialmente (Carniking® de Lonza Ltd.). Tras una primera prueba de ejercicio estandarizado (SET) durante todo el periodo experimental (5 semanas de entrenamiento, 15 semanas de desentrenamiento) un grupo de 4 trotones recibieron 10 g de LC/d ofrecidos con concentrado en dos porciones de alimentos diariamente, tal como se describe esencialmente en el ejemplo 1, mientras un grupo de 4 trotones recibían controles no complementados. Todos los caballos tenían dos años y eran descendientes de 1 semental. El programa de  
10 entrenamiento en máquina andadora consistió en 8 sesiones de ejercicio estático aerobio (15 min calentamiento, 60 min de ejercicio a un nivel de intensidad que mantenía una concentración de lactato en sangre de 2,0 mmol/l (VLA 2,0)) y 8 sesiones de ejercicio anaerobio (15 min, calentamiento, seguido de 15 pasos de intensidades de ejercicio gradual de 1 min de duración cada uno, empezando en VLA 4,0). Durante los ejercicios dinámicos, la velocidad al  
15 correr se incrementó cada minuto en 0,3 m/s y osciló desde aproximadamente 5 m/s a 14 m/s. Los caballos realizaron los ejercicios aerobios y anaerobios en secuencias alternas en intervalos de dos días con sólo un día de descanso entre ejercicios. Se repitió la SET (segunda prueba) al final del periodo de entrenamiento de 5 semanas con siete caballos. La figura 1 muestra el efecto del entrenamiento y de la complementación con carnitina sobre el aumento inducido por ejercicio en la concentración de lactato en sangre.

20 Se recogieron biopsias musculares del músculo gluteus medius y muestras de sangre venosa al principio (1<sup>era</sup> SET) y al final del entrenamiento (2<sup>a</sup> SET) y al principio y al final del 1<sup>er</sup> (inicio del entrenamiento) y 8<sup>o</sup> (final del entrenamiento) ejercicio dinámico tras 5 y 10 semanas de desentrenamiento. También se recogieron muestras de sangre venosa durando las dos SET para cada incremento de velocidad gradual. Se monitorizaron continuamente las frecuencias cardíacas durante los ejercicios con un instrumento de ensayo polar para caballos.

25 La complementación con LC elevó la concentración de LC en el músculo gluteus medius durante las cinco semanas de complementación aproximadamente un 50% (desde 3,2 hasta 4,6 mol/kg DM). La concentración de LC en el músculo permaneció a este elevado nivel durante todo el periodo de desentrenamiento. Entre otros efectos, la complementación con LC influyó significativamente las concentraciones de glucosa en plasma durante el ejercicio si se compara con los valores de la segunda SET, es decir, al final del entrenamiento (ANOVA, medias repetidas). Los caballos complementados con LC mostraron concentraciones menores de glucosa en plasma durante el ejercicio si se compara con los valores de la primera SET. No se observaron tales cambios en el grupo de caballos no complementados. El aumento inducido por ejercicio de lactato en sangre también fue menor en caballos complementados con LC, figura. 1.

35 Lo más importante, al final del periodo de entrenamiento de ejercicios, el grupo de caballos complementados con L-carnitina mostraba una reducción significativa ( $p < 0,001$ ) en la frecuencia cardíaca a niveles crecientes de carga de ejercicio (velocidades de cinta andadora desde 5 hasta 9 m/s) si se compara con el principio del periodo de entrenamiento (figura 2). No se observó tal reducción en el grupo de caballos de control. De hecho, la frecuencia cardíaca posterior al entrenamiento en los caballos complementados con carnitina a cargas de trabajo equivalentes como al comienzo del entrenamiento habían disminuido en 7 latidos/minuto (figura 2). En el grupo de caballos de control, la frecuencia cardíaca previa y posterior al entrenamiento relacionado con el ejercicio permaneció esencialmente inalterada. Debería observarse a partir de la figura 2 que el efecto de disminución de la frecuencia cardíaca era apreciable para un amplio intervalo de niveles sub-máximos de ejercicios dinámicos. El efecto será más útil para caballos de  
45 carreras.

En los caballos, la frecuencia cardíaca durante un nivel dado de ejercicio, representa un indicador útil para la evaluación del grado de tensión física a la que se somete al animal. Esto se muestra en la figura 3. Las frecuencias cardíacas de caballos de distintos tipos de ejercicios (SET o entrenamiento anaerobio) a un nivel dado de intensidad  
50 están todas ubicadas dentro del mismo intervalo.

La figura 1 muestra el efecto del entrenamiento y la complementación con carnitina sobre el aumento inducido por ejercicio en la concentración de lactato en sangre de caballos. Las muestras sanguíneas del inicio del entrenamiento (verde), muestras sanguíneas del final del entrenamiento (rojo). Se complementaron cuatro caballos con 10 g l de L-carnitina durante un periodo de 5 semanas (izquierda). Tres caballos de control no recibieron L-carnitina (derecha).  
55

La figura 2 muestra el aumento inducido por ejercicio de la FR durante la primera y segunda SET de 4 caballos complementados con L-carnitina (izquierda, 1) y de 3 caballos de control (derecha, 2), dados como valor medio  $\pm$  DE. Barras sombreadas: posteriores al entrenamiento. Barras sin sombrear; previas al entrenamiento. Se calcularon las medias de las frecuencias cardíacas a partir de 12 medidas sencillas para cada nivel de velocidad de cinta andadora Eje y: (parte superior) FR ( $\text{min}^{-1}$ ) y (parte inferior)  $\Delta\text{FC}$  ( $\text{min}^{-1}$ ), eje x: velocidad de cinta andadora (m/s). En la mitad inferior del diagrama se muestra como barras la diferencia en FC ( $\Delta\text{FC}$  -media  $\pm$  DE) entre la primera y segunda SET. Se muestran, en la parte inferior del diagrama, diferencias significativas (valores-p) de cargas de trabajo equivalente entre el grupo complementado y el grupo de control.  
65

La figura 3 muestra la FC de caballos durante distintos tipos (SET o entrenamiento aerobio) y distintos niveles (velocidad de cinta andadora) de ejercicio físico. Se complementaron cuatro animales (izquierda) durante cinco semanas con 10 g de L-carnitina/d, tres caballos de control (derecha) no recibieron L-carnitina. Se representan las frecuencias

## ES 2 280 407 T3

cardíacas frente al nivel de intensidad del ejercicio (velocidad de cinta andadora) al inicio del periodo de entrenamiento (mitad superior) y al final del periodo de entrenamiento (mitad inferior). Se dan las medias aritméticas con las desviaciones estándar (DE) y el límite de confianza del 95%. Las frecuencias cardíacas que asumen los caballos a un nivel dado de intensidad de ejercicio es un indicador reproducible de la tensión física que soporta el animal.

La tabla 1 muestra las frecuencias cardíacas (FC latidos/min) previas y posteriores al entrenamiento - parte superior, durante un nivel moderado de ejercicio aerobio y - parte inferior: al inicio y al final de los ejercicios anaerobios incrementados en caballos complementados con L-carnitina (N = 4) y en animales de control (N = 3). La intensidad del ejercicio aerobio implicado en un periodo de calentamiento de 15 min seguido de 60 min trotando en una cinta andadora a concentración de lactato en sangre constante de 2,0 mmol/l (VLA 2,0). El ejercicio anaeróbico de alta intensidad implicado en un periodo de calentamiento de 15 min seguido de 15 min de ejercicio de niveles graduales (incrementado 15 pasos al trote o al galope de 1 min de duración cada uno). Este periodo empezó con una intensidad de ejercicio correspondiente a 4,0 mmol/l de lactato en sangre (VLA 4,0). La velocidad de la cinta andadora se incrementó cada minuto (15 veces) en 0,3 m/s.

El periodo de entrenamiento fue de cinco semanas de duración. Se dan los valores como medias con desviación estándar, calculados a partir de 12 medidas de FC consecutivas. VLA 2,0 y VLA 4,0 son medidas individuales.

TABLA 1

Tiempo de medida	Nº de caballos		Frecuencia cardíaca (latidos/min)			
	Grupo suplementado de control con L-C		Grupo suplementado con L-carnitina		Grupo de control	
Durante ejercicio de intensidad moderada (aerobio)						
Previo al entrenamiento	4	3	130 ±7		128 ±10	
Posterior al entrenamiento	4	3	122 ±6		124 ±8	
Durante ejercicio de alta intensidad (anaerobio) incrementado			Inicio	Final	Inicio	final
Previo al entrenamiento	4	3	150 ±17	209 ±13	150 ±10	202 ±6
Posterior al entrenamiento	4	3	143 ±12	196 ±11	145 ±9	198±8

**REIVINDICACIONES**

5 1. Uso no terapéutico de carnitina para aumentar o lograr bradicardia inducida por entrenamiento en un mamífero o un ser humano.

2. Uso de carnitina según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se administra al paciente concomitantemente al entrenamiento físico.

10 3. Uso de carnitina según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque se toma oralmente.

4. Uso de carnitina según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque se toma una dosis diaria de 0,001-0,2 g de carnitina por kg de peso corporal por los mamíferos.

15 5. Uso de carnitina según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la carnitina es L-carnitina, una alcanoil-L-carnitina o una sal de la misma o cualquier mezcla de dichos compuestos.

20 6. Uso de carnitina según la reivindicación 2, **caracterizado** porque el entrenamiento es un entrenamiento de resistencia o específicamente entrenamiento de jogging o de correr.

7. Uso de carnitina según la reivindicación 6, **caracterizado** porque el periodo de entrenamiento se extiende a lo largo de al menos dos semanas, comprende ejercicio físico cada uno a dos días y la administración de una dosis diaria de carnitina durante todo el periodo de entrenamiento.

25 8. Uso de carnitina según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el mamífero es un caballo o un trotón.

9. Uso de carnitina según la reivindicación 8, **caracterizado** porque el caballo está ocupado concomitantemente en entrenamiento al trote o de carreras.

30

35

40

45

50

55

60

65

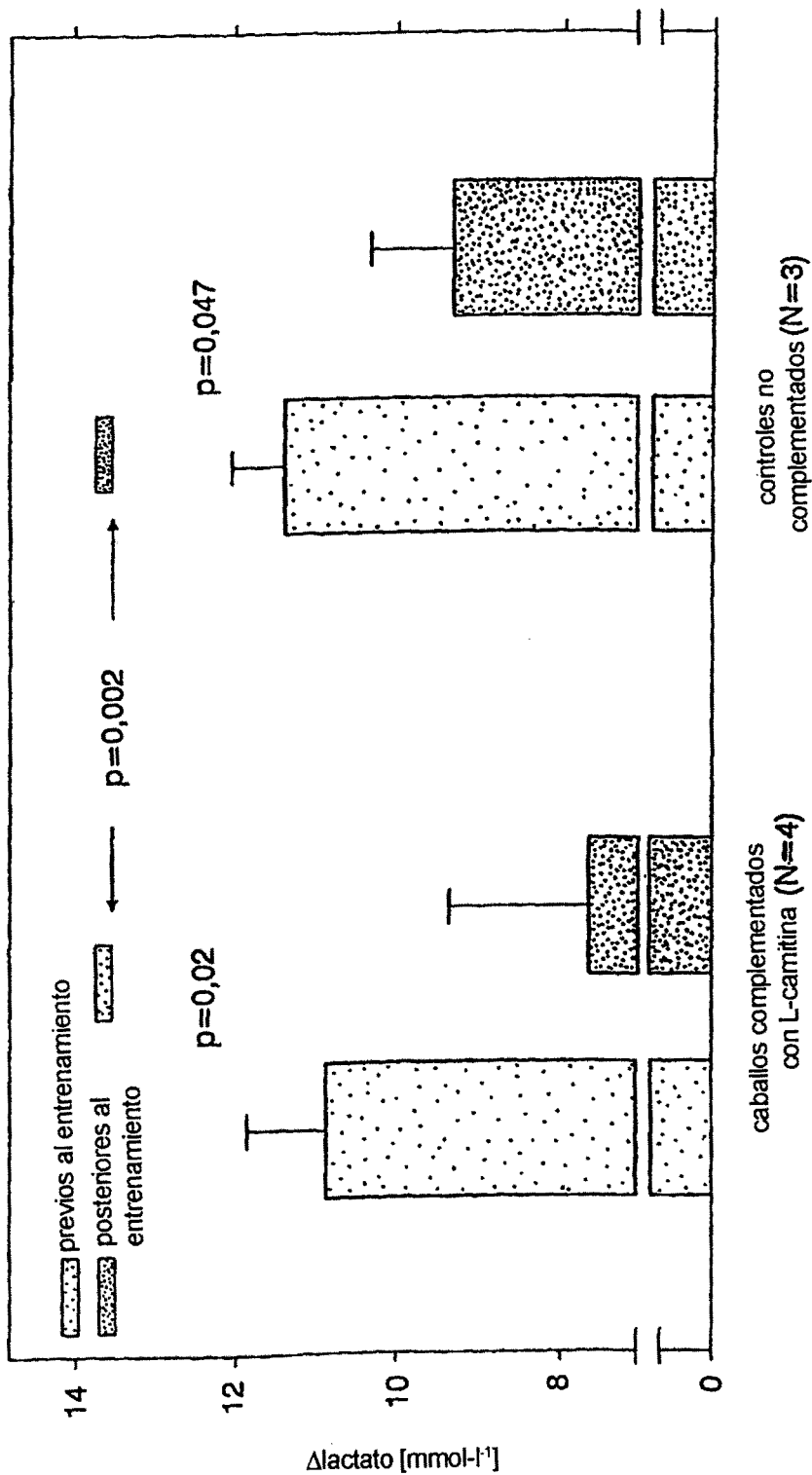


Fig. 1

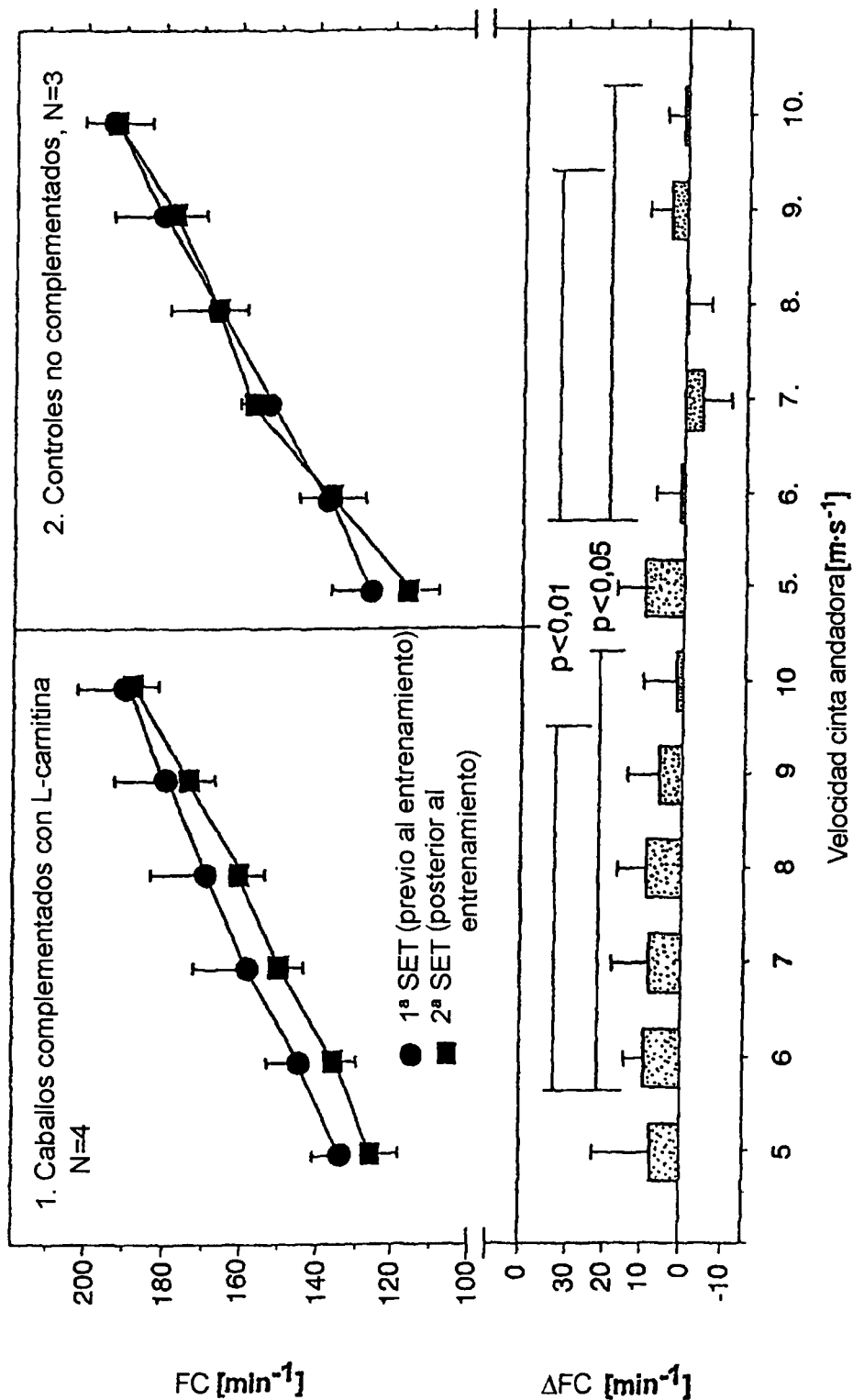
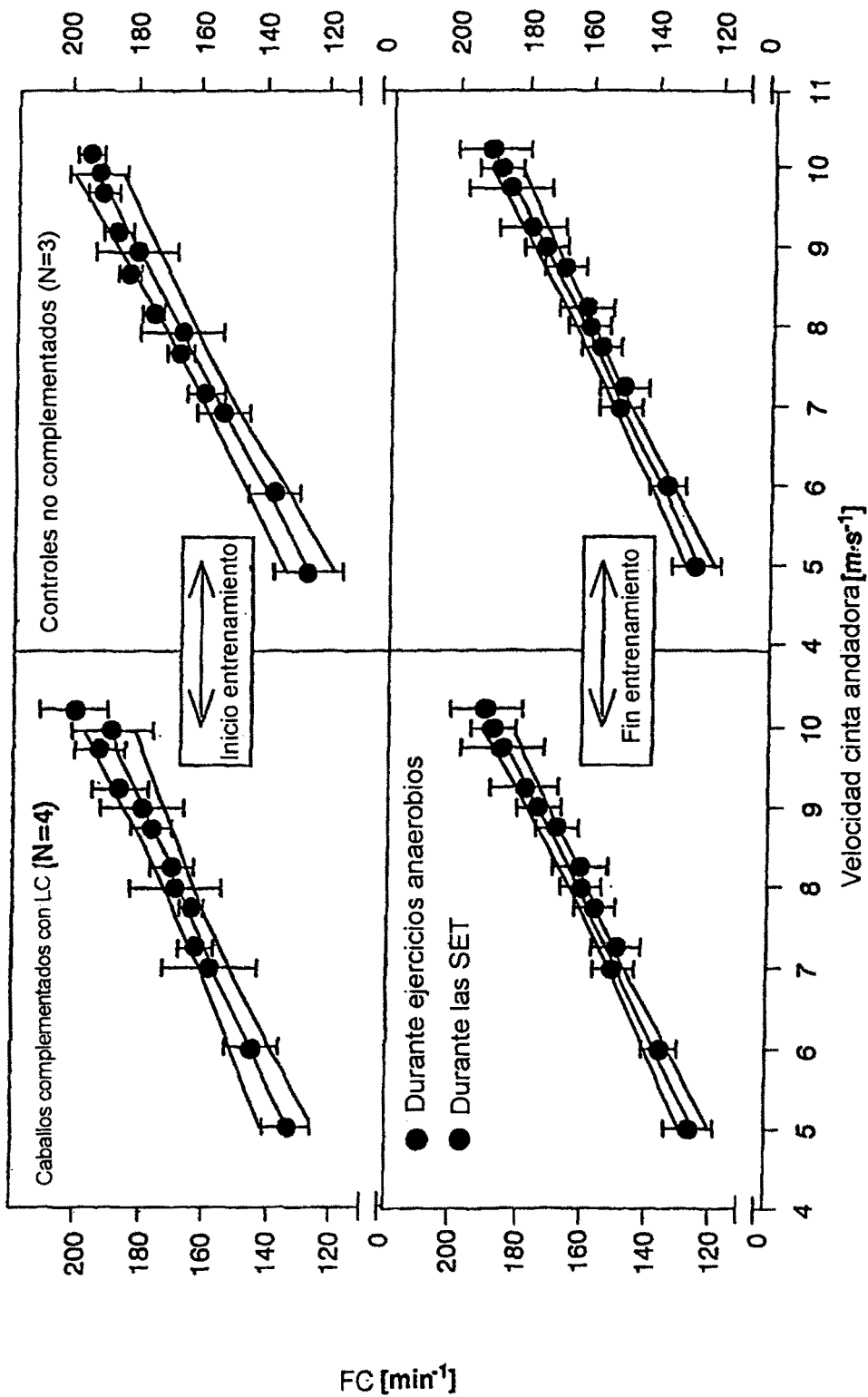


Fig.2



FC [ $\text{min}^{-1}$ ]

Fig.3