

(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
28 de junio de 2012 (28.06.2012)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/085321 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/205 (2006.01) *A61P 13/00* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2011/070895

(22) Fecha de presentación internacional:
22 de diciembre de 2011 (22.12.2011)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
201031914
22 de diciembre de 2010 (22.12.2010) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
SERVICIO ANDALUZ DE SALUD [ES/ES]; Avda. de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES).

(71) Solicitante: **UNIVERSIDAD DE SEVILLA** [ES/ES];
Pabellón de Brasil, Pº de las Delicias, s/n, E-41013 Sevilla (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **VÁZQUEZ CUETO, Carmen María** [ES/ES]; UNIVERSIDAD DE SEVILLA, Pabellón de Brasil, Pº de las Delicias, s/n, E-41013 Sevilla (ES). **BLANCA LOBATO, Antonio Jesús** [ES/ES]; UNIVERSIDAD DE SEVILLA, Pabellón de Brasil, Pº de las Delicias, s/n, E-41013 Sevilla (ES). **ZAMBRANO SEVILLA, Sonia** [ES/ES]; UNIVERSIDAD DE SEVILLA, Pabellón de Brasil, Pº de las Delicias, s/n, E-41013 Sevilla (ES). **RUIZ ARMENTA, María Victoria** [ES/ES]; UNIVERSIDAD DE SEVILLA, Pabellón de Brasil, Pº de las Delicias, s/n, E-41013 Sevilla (ES). **MIGUEL CARRASCO, José Luis** [ES/ES]; UNIVERSIDAD DE SEVILLA, Pabellón de Brasil, Pº de las Delicias, s/n, E-41013 Sevilla (ES). **MONSERRAT GARCÍA, María Teresa** [ES/ES]; Servicio Andaluz de Salud, Avda. de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES). **ARIAS JIMÉNEZ, José Luis**

[ES/ES]; Servicio Andaluz de Salud, Avda. de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES). **ARAMBURU BODAS, Óscar** [ES/ES]; Servicio Andaluz de Salud, Avda. de la Constitución, 18, E-41071 Sevilla (ES). **MATE BARRERO, Alfonso** [ES/ES]; UNIVERSIDAD DE SEVILLA, Pabellón de Brasil, Pº de las Delicias, s/n, E-41013 Sevilla (ES).

(74) Mandatario: **ILLESCAS TABOADA, Manuel**; C/ Recoletos, 13 5º Izda, E-28001 Madrid (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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, RW, 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, RS, 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))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: USE OF L-CARNITINE AND COMPOSITIONS THEREOF FOR TREATING AND PREVENTING RENAL DAMAGE

(54) Título : Uso de la L-carnitina y sus composiciones, para el tratamiento y la prevención del daño renal.

(57) Abstract: Use of L-carnitine or any of the salts, derivatives or analogues thereof, or any combination thereof, and of the food-grade and pharmaceutical compositions thereof in the production of food-grade and/or pharmaceutical compositions for preventing or treating renal damage.

(57) Resumen: Uso de la L-carnitina o cualquiera de sus sales, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones, y de sus composiciones alimentarias y farmacéuticas, en la elaboración de composiciones alimentarias y/o farmacéuticas para la prevención o el tratamiento del daño renal.



WO 2012/085321 A1

**Uso de la L-carnitina y sus composiciones, para el tratamiento y la
prevención del daño renal.**

La presente invención se encuentra dentro del campo de la Medicina y la
5 Nutrición, y se refiere al uso de la L-carnitina (LC), para la elaboración de un
medicamento, composición farmacéutica o suplemento nutricional dirigido a
combatir la nefropatía, basado en mejorar los parámetros de estrés oxidativo y
los marcadores inflamatorios, ejerciendo a su vez un carácter nefroprotector
que podría prevenir el desarrollo de enfermedad renal, y en especial la
10 asociada a la hipertensión arterial (HTA).

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La HTA es una enfermedad de gran prevalencia en la población y que afecta a
15 numerosos órganos diana, siendo uno de ellos el riñón. Evidencias varias
muestran que aproximadamente un 35% de los pacientes hipertensos
desarrollan una lesión a nivel renal (Whitworth JA. *Ann Acad Med Singapore*
2005; 34:8-15), apareciendo alteraciones funcionales y estructurales renales
que conducen a lesiones glomerulares, túbulo-intersticiales y vasculares, con
20 deterioro progresivo de la función renal, que puede evolucionar a una
insuficiencia renal (Campese and col. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;
9:143-144). Este proceso parece estar mediado por procesos oxidativos e
inflamatorios; así, en experimentos realizados en diversos modelos de ratas
hipertensas, se han observado alteraciones en la función renal consistentes en
25 un aumento en la proteinuria y en una disminución del aclaramiento renal de
creatinina (García-Estañ and col. *Clin Sci* 2006; 110:227-233). Estas
modificaciones funcionales se acompañan de alteraciones morfológicas como
glomeruloesclerosis, atrofia tubular y daños vasculares con arteriopatías y
estenosis (Chade and col. *Hypertension* 2003; 42: 605-612), y todo ello unido a
30 un aumento en la expresión de moléculas proinflamatorias, como la interleucina
6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α ; Ruiz-Ortega and col. *Nephrol
Dial Transplant* 2006; 21:16-22).

Numerosos estudios *in vitro* e *in vivo*, tanto en ratas hipertensas como en sujetos hipertensos, han demostrado la importancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en el daño renal que subyace en la HTA, observándose un incremento en el estrés oxidativo, mediado por la activación de la enzima NADPH oxidasa, como respuesta a la angiotensina II (ANG II) (Garrido and col. *Cell Endocrinol* 2009; 302: 148-158). Esto se demuestra por el hecho de que inhibidores de la enzima NADPH oxidasa (Gongora and col. *Hypertension* 2006; 48:473-481), supresores de radicales libres de oxígeno (Suematsu and col. *Circulation* 2003; 107: 1418-1423), así como bloqueantes del receptor AT-1 de la ANG II (Díez and col. *Circulation* 2002; 105:2512-2517), actúan atenuando los efectos prooxidantes, proinflamatorios y profibróticos de la ANG II implicados en el daño renal asociado a la HTA (Tojo and col. *J Hypertens* 2005; 23:165-174).

Todos los estudios mencionados con anterioridad hacen que, hoy día, no sólo sea importante aumentar el conocimiento y la investigación de nuevas estrategias que ayuden a conseguir un mejor control de la presión arterial, sino que también sea importante prevenir y/o paliar las alteraciones estructurales y funcionales de los órganos diana, como el riñón, mediante la utilización de fármacos con nuevos enfoques terapéuticos. De aquí que los fármacos que interaccionan con el SRAA sean de gran importancia en el tratamiento de la HTA, y que la investigación sobre nuevas estrategias terapéuticas que bloqueen las acciones de la ANG II y de la NADPH oxidasa sea el nuevo reto del futuro.

25

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* 1992; 6: 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. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420-1480), 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

5 hígado, riñón y cerebro, a partir de los aminoácidos lisina y metionina (Tanphaichitr and col. *J Biol Chem* 1973; 248: 2176-2181).

La LC no es considerada normalmente como un nutriente esencial, debido a que el organismo en condiciones normales es capaz de sintetizar las

10 cantidades necesarias. Sin embargo, en la mayoría de las patologías producidas por una deficiencia de LC está justificada la suplementación con la misma. Esta deficiencia aparece en algunas patologías cardiovasculares (Ferrari and col. *Ann NY Acad Sci* 2004; 033: 79-91; Kendler B.S. *J Cardiovasc Nurs* 2006; 21: 9-16), así como en pacientes hemodializados, donde se

15 observa una gran pérdida de LC (Hedayati SS. *Semin Dial* 2006; 8: 323-328).

Por otro lado, el riñón es un órgano esencial en la homeostasis de LC, ya que más del 95% de la LC filtrada es reabsorbida por sus túbulos (Lahjouji and col. *Mol Genet and Metabol* 2001; 73, 287-297), por lo cual este hecho junto a su

20 papel como órgano productor de LC, nos indica que un daño renal producido por la hipertensión arterial (HTA) podría conducir a una falta de LC en el organismo. Trabajos varios han demostrado el papel beneficioso de la LC en ratas con insuficiencia renal crónica, así como en situaciones de isquemia-reperusión renal, atribuyéndole estos efectos a sus propiedades antioxidantes

25 (Sener and col. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43,698-705; Junsheng and col. *Regulatory Peptides* 2010; 161, 58-66).

En febrero de 2002, la *National Kidney Foundation* publicó las pautas de asistencia clínica para la insuficiencia renal crónica, basándose en la presencia

30 de daño renal y en el índice de filtración glomerular (*GFR*, su sigla en inglés). El *GFR* es el parámetro que mide el grado de función renal. El tratamiento depende de la fase en que se encuentre la insuficiencia renal

Etapas	Descripción	Índice de Filtración Glomerular (GFR) (ml/min)
De alto riesgo	Factores de riesgo (por ej., diabetes, hipertensión, antecedentes familiares, vejez, grupo étnico)	
1	Daño renal (por ej., presencia de proteínas en orina (proteinuria) y GFR normal)	Más de 90
2	Daño renal y leve disminución del <i>GFR</i>	60 a 89
3	Disminución moderada del GFR	30 a 59
4	Disminución grave del GFR	15 a 29
5	Insuficiencia renal (es necesario realizar diálisis o trasplante de riñón)	menos de 15

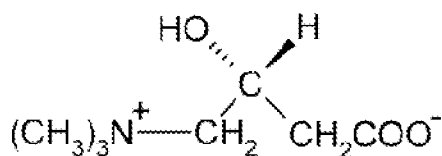
El daño renal tiene diversas etiologías, y diversos mecanismos fisiopatológicos contribuyen al desarrollo y progresión del daño renal. Es importante encontrar compuestos que prevengan el daño renal, con pocos efectos secundarios, y que puedan administrarse de manera usual, por ejemplo, incluidos en alimentos, en la dieta.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10

Los autores de la presente invención han demostrado que el uso de la L-carnitina, así como sus composiciones farmacéuticas, es útil para el tratamiento del daño renal.

15 Así pues, un primer aspecto de la invención se refiere al uso de L-carnitina, de fórmula (I):



5

(I)

o cualquiera de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones, en la elaboración de un medicamento, para la prevención o el tratamiento del daño renal, o también alternativamente, a la L-carnitina, o

10 cualquiera de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones, para su uso en la prevención o el tratamiento del daño renal.

Tal como aquí se utiliza, el término “derivado” incluye tanto a compuestos

15 farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como derivados farmacéuticamente no aceptables, ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de derivados farmacéuticamente aceptables.

20 Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término “profármaco” tal como aquí se utiliza incluye a cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ésteres, incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc.,

25 carbamatos, amidas, etc., que, cuando se administra a un individuo es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, dicho compuesto de fórmula (I) en dicho individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) en un

30 compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de

dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Por daño renal en la presente invención nos referimos, sin limitarnos, a cualquier anormalidad funcional o estructural de diversa etiología ya sea por una disminución en la perfusión renal o intrarrenal, por una agresión tóxica u obstrucción del túbulo renal, por inflamación tubulointersticial y edema o por una reducción en la capacidad de filtración del glomérulo.

En una realización más preferida de la presente invención, el daño renal es un daño renal crónico.

La L-carnitina, o sus sales, profármacos, derivados o análogos, pueden administrarse en una forma substancialmente pura a un mamífero, y preferiblemente un humano, o puede administrarse como parte de una composición más compleja. Cuando se administra formando parte de una composición, la cantidad de L-carnitina, o sus sales, profármacos, derivados o análogos, es tal que alcanza el efecto deseado, siendo por tanto una cantidad efectiva. Ejemplos de mezclas que pueden contener estos compuestos son, pero sin limitarse, extractos desecados de plantas, polvo de cacao, comida deshidratada, etc. Una persona que necesite L-carnitina, o sus sales, profármacos, derivados o análogos, puede consumirlos, por tanto, como un compuesto farmacéutico, o como parte de una composición que contiene alguno de estos compuestos, o sus combinaciones, por ejemplo como un suplemento dietético, o como una matriz alimentaria en el que alguno de estos compuestos o sus mezclas se añaden en una cantidad efectiva. Ejemplos de matrices alimentarias son, pero sin limitarse: leche, yogurt, queso, leche fermentada, leche de soja, cereales precocinados, galletas, pan, bollos, mantequilla, margarina, salchichas, aceites de freír, aceites vegetales, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de soja, aceite de girasol, condimentos, zumos de frutas, siropes, helados, productos congelado, gomas de mascar, y alimentos intermedios.

Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere al uso de una composición, de ahora en adelante composición de la invención, que comprende L-carnitina, o sus sales, profármacos, derivados o análogos, para la prevención o el tratamiento del daño renal. Alternativamente, también se refiere a una
5 composición que comprende L-carnitina, o cualquiera de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones, para su uso en la prevención o el tratamiento del daño renal.

En una realización preferida se refiere a la prevención del daño renal. En otra
10 realización preferida se refiere al uso de la composición en la elaboración de un medicamento para la prevención del daño renal. En una realización más preferida de la presente invención, el daño renal es un daño renal crónico.

En otra realización preferida, la composición de la invención es una
15 composición alimentaria. Más preferiblemente, la composición alimentaria incluye un suplemento nutricional. Aún más preferiblemente, además comprende vehículos adecuados, como diluyentes, adyuvantes, excipientes o vehículos en los que se administra la L-carnitina, o cualquiera de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o combinaciones de los mismos.

20 En otra realización preferida, la composición de la invención es una composición farmacéutica. En otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende, además, un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida, además comprende otro principio activo.

25 El término "medicamento", tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales. En el contexto de la presente invención, la enfermedad es el daño renal, y más preferiblemente es
30 el daño renal crónico.

- Como se emplea aquí, el término “principio activo”, “sustancia activa”, “sustancia farmacéuticamente activa”, “ingrediente activo” ó “ingrediente farmacéuticamente activo” significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.
- Las composiciones de la presente invención pueden formularse para su administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Así, pueden estar, sin limitarse, en disolución acuosa estéril o en fluidos biológicos, tal como suero. Las disoluciones acuosas pueden estar tamponadas o no tamponadas y tienen componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, y similares, y nutrientes incluyendo glucosa, dextrosa, vitaminas y minerales. Alternativamente, las composiciones pueden prepararse para su administración en forma sólida. Las composiciones pueden combinarse con varios vehículos o excipientes inertes, incluyendo pero sin limitarse a; aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto, o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes tales como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta o salicilato de metilo.
- Tales composiciones y/o sus formulaciones pueden administrarse a un animal, incluyendo un mamífero y, por tanto, al hombre, en una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse a, intraperitoneal, intravenoso, intramuscular,

subcutáneo, intracecal, intraventricular, oral, enteral, parenteral, intranasal o dérmico. Preferiblemente, la vía de administración es oral.

La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo, tolerancia,... del mamífero. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de L-carnitina, o de sus sales, profármacos, derivados o análogos, o de sus combinaciones, que produzcan el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de dichos profármacos, derivados o análogos y el efecto terapéutico a conseguir. Los "adyuvantes" y "vehículos farmacéuticamente aceptables" que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia.

El término "excipiente" hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción, distribución o acción de cualquiera de los principios activos de la presente invención, estabiliza dicha sustancia activa o ayuda a la preparación del medicamento en el sentido de darle consistencia o aportar sabores que lo hagan más agradable. Así pues, los excipientes podrían tener la función de mantener los ingredientes unidos como por ejemplo almidones, azúcares o celulosas, función de endulzar, función de colorante, función de protección del medicamento como por ejemplo para aislarlo del aire y/o la humedad, función de relleno de una pastilla, cápsula o cualquier otra forma de presentación como por ejemplo el fosfato de calcio dibásico, función desintegradora para facilitar la disolución de los componentes y su absorción en el intestino, sin excluir otro tipo de excipientes no mencionados en este párrafo.

El término excipiente "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a que el excipiente esté permitido y evaluado de modo que no cause daño a los organismos a los que se administra.

Además, el excipiente debe ser farmacéuticamente adecuado, es decir, un excipiente que permita la actividad del principio activo o de los principios activos, es decir, que sea compatible con el principio activo, en este caso, el principio activo es cualquiera de los compuestos de la presente invención.

5

Un “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sustancias, o combinación de sustancias, conocidas en el sector farmacéutico, utilizadas en la elaboración de formas farmacéuticas de administración e incluye, pero sin limitarse, sólidos, líquidos, disolventes o tensioactivos.

10

El vehículo, al igual que el excipiente, es una sustancia que se emplea en el medicamento para diluir cualquiera de los compuestos de la presente invención hasta un volumen o peso determinado. El vehículo farmacéuticamente aceptable es una sustancia inerte o de acción análoga a cualquiera de las células de la presente invención. La función del vehículo es facilitar la incorporación de otros compuestos, permitir una mejor dosificación y administración o dar consistencia y forma a la composición farmacéutica. Cuando la forma de presentación es líquida, el vehículo farmacéuticamente aceptable es el diluyente.

20

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

25

EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de los inhibidores de L-carnitina, o sus sales, profármacos, derivados o análogos,

30

para actuar como nefroprotector evitando o paliando el daño renal asociado a la HTA.

La invención se llevo a cabo diseñando un estudio de tipo experimental prospectivo, en el que utilizaremos ratas de la cepa Wistar, asignadas
5 aleatoriamente a los siguientes grupos:

1.- Grupo control (que representaremos como WISTAR).

2.- Tratadas con L-carnitina (LC) a dosis de 300 mg/Kg de peso corporal y día disuelto en el agua de bebida durante 12 semanas (grupo WLC).

3.- Tratadas con L-NAME a dosis de 35mg/Kg de peso corporal y día
10 disuelto en el agua de bebida durante 12 semanas (grupo WLN).

4.- Tratadas con L-carnitina y L-NAME simultáneamente (en las mismas dosis descritas en el punto 3 y 4) (grupo WLNLC).

Durante todo el periodo experimental se ha realizado un seguimiento semanal de las cifras de presión arterial. Esta medida se ha llevado a cabo mediante el
15 método indirecto de oclusión en la cola. Para ello se utiliza un medidor de presión, NIPREM 645, acoplado a un sistema de recogida de datos con soporte informático.

Al finalizar las 12 semanas de tratamiento, se procede a colocar el animal en jaulas de metabolismo durante 24 horas con la intención de obtener la orina
20 para la determinación de proteínas. Posteriormente, se obtiene el peso del animal y se procede a su sacrificio con una dosis letal de pentobarbital. Se extirpan los riñones, se limpian y se les elimina la cápsula. A continuación, se les secciona la corteza renal y se congela por inmersión en nitrógeno líquido y se mantienen a -80° C hasta el momento de su uso. Parte de esta corteza renal
25 se homogeneiza para determinar las actividades de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa (GR), usando para ello kit comerciales basados en técnicas espectrofotométricas. Igualmente, estudiamos la actividad de la enzima

NADPH oxidasa, mediante técnicas de quimioluminiscencia. El resto de la corteza renal lo usamos para determinar, mediante la técnica de PCR a tiempo real, la expresión génica de las citocinas proinflamatorias (interleucina 6, IL-6 e interleucina 1 β , IL-1 β) y antiinflamatorias (interleucina 10, IL-10); de las subunidades Nox4 y p22phox de la enzima NADPH oxidasa; de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE); y del receptor AT1 de la angiotensina II.

En la **tabla I** se muestran los valores (mm de Hg) para las presiones arteriales diastólicas y sistólicas al finalizar el tratamiento en los cuatro grupos experimentales de animales, junto con los valores de la proteinuria expresados en mg de proteínas/ 24 h/ 100g de peso corporal (media $\pm$ error estándar).

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p < 0.0001$ para los 3 parámetros analizados. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la presión sistólica final:

- WISTAR- WLN: $p < 0.001$
- WLN – WLNLC : $p < 0.001$
- WISTAR - WLNLC: $p < 0.001$

Para la presión diastólica final:

- WISTAR- WLN: $p < 0.001$
- WLN – WLNLC : $p < 0.001$
- WISTAR - WLNLC: $p < 0.001$

Y para la proteinuria:

- WISTAR- WLN: $p < 0.001$
- WLN – WLNLC : $p < 0.001$
- WLN - WLC: $p < 0.001$

En la **tabla II** se muestra los valores de la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) (U/g, unidades por gramo de proteína) en corteza renal de los cuatro grupos experimentales de animales (media $\pm$ error estándar).

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p < 0.0001$. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la SOD:

- WISTAR- WLN: $p < 0.001$
- 5 • WLN – WLC : $p < 0.001$
- WLN- WLNLC: $p < 0.001$

En la **tabla III** se muestra los valores de la actividad de la enzima glutatión peroxidasa (GPx) (U/g, unidades por gramo de proteína) en corteza renal de los cuatro grupos experimentales de animales (media $\pm$ error estándar).

10

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p < 0.0001$. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la GPx:

- WISTAR- WLN: $p < 0.001$
- 15 • WLN – WLC : $p < 0.001$
- WLN- WLNLC: $p < 0.001$

En la **tabla IV** se muestra los valores de la actividad de la enzima glutatión reductasa (GR) (U/g) en corteza renal de los cuatro grupos experimentales de animales (media $\pm$ error estándar).

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p < 0.0005$. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la GR:

- WISTAR- WLN: $p < 0.001$
- WLN – WLC : $p < 0.01$
- 25 • WLN- WLNLC: $p < 0.01$

En la **tabla V** se muestra los valores de la actividad de la enzima NADPH oxidasa (LRU, unidades relativas de luz) en corteza renal de los cuatro grupos experimentales de animales (media $\pm$ error estándar).

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p < 0.0001$. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la NADPH oxidasa:

- WISTAR- WLN: $p < 0.001$
- 5 • WLN – WLC : $p < 0.001$
- WLN- WLNLC: $p < 0.001$

En la **tabla VI** se muestra los valores de la expresión génica relativa de Nox 4, en corteza renal de los cuatro grupos experimentales de animales (media $\pm$ error estándar).

10 Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p < 0.0001$. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la expresión relativa de NOX 4:

- WISTAR- WLN: $p < 0.001$
- WLN – WLC : $p < 0.001$
- 15 • WLN- WLNLC: $p < 0.001$

En la **tabla VII** se muestra los valores para la expresión génica relativa de p22 phox, en corteza renal de los cuatro grupos experimentales de animales (media $\pm$ error estándar).

20 Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p < 0.001$. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la expresión relativa de p22 phox:

- WISTAR- WLN: $p < 0.001$
- WLN – WLC : $p < 0.001$
- WLN- WLNLC: $p < 0.001$

25 En la **tabla VIII** se muestra los valores para la expresión génica relativa de la IL-6, en corteza renal de los cuatro grupos experimentales de animales (media $\pm$ error estándar).

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p < 0.0001$. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la expresión relativa de IL-6:

- WISTAR- WLN: $p < 0.001$
- 5 • WLN – WLC : $p < 0.001$
- WLN- WLNLC: $p < 0.001$
- WISTAR – WLNLC: $p < 0.01$
- WLC – WLNLC: $p < 0.01$

En la **tabla IX** se muestra los valores para la expresión génica relativa de IL-1 β , en corteza renal de los cuatro grupos experimentales de animales (media $\pm$ error estándar).

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p < 0.0001$. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la expresión relativa de IL-1 β :

- 15 • WISTAR- WLN: $p < 0.001$
- WLN – WLC : $p < 0.001$
- WLN- WLNLC: $p < 0.001$
- WISTAR – WLNLC: $p < 0.05$
- WLC – WLNLC: $p < 0.05$

En la **tabla X** se muestra la expresión génica relativa de IL-10, en corteza renal de los cuatro grupos experimentales de animales (media $\pm$ error estándar).

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p < 0.0001$. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la expresión relativa de IL-10:

- 25 • WISTAR- WLN: $p < 0.001$
- WLN – WLC : $p < 0.001$
- WLN- WLNLC: $p < 0.001$

En la **tabla XI** se muestra la expresión génica relativa de ACE, en corteza renal de los cuatro grupos experimentales de animales (media $\pm$ error estándar).

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p < 0.0001$. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la expresión relativa de ACE:

- WISTAR- WLN: $p < 0.001$
- WLN – WLC : $p < 0.001$
- WLN- WLNLC: $p < 0.001$

En la **tabla XII** se muestra la expresión génica relativa de AT1, en corteza renal de los cuatro grupos experimentales de animales (media $\pm$ error estándar).

Una vez realizado el test de ANOVA se obtuvo una $p < 0.0001$. Aplicando el análisis por test de Tukey se obtuvieron las siguientes significaciones para la expresión relativa de AT1:

- WISTAR- WLN: $p < 0.001$
- WLN – WLC : $p < 0.001$
- WLN- WLNLC: $p < 0.001$

Estos resultados muestran que:

1. La presión sistólica y diastólica aumentan significativamente tras el tratamiento con L-NAME. La administración simultánea con LC aminora estos efectos. No existen diferencias significativas en estos parámetros entre las ratas controles y las tratadas con LC.

2. Las actividades de las enzimas antioxidantes, SOD y GPx, disminuyen significativamente tras administrar L-NAME. El tratamiento simultáneo con LC hace que aumenten los niveles de actividad para estas dos enzimas hasta alcanzar valores normales. Sin embargo, los niveles de la GR aumentan tras el

tratamiento con L-NAME, revertiéndose estos valores con la administración simultánea de LC.

3. La actividad NADPH oxidasa se eleva significativamente tras el tratamiento con L-NAME y el suministro simultáneo de LC revierte esta actividad, normalizándola. El tratamiento con L-NAME aumenta considerablemente la expresión génica de dos subunidades de la NADPH oxidasa, Nox4 y p22 phox, alcanzándose valores normales tras el suministro simultáneo de LC.

10

4. La expresión génica de las interleucinas proinflamatorias, IL-6 e IL-1 β , aumenta significativamente en las ratas tratadas con L-NAME, valores que disminuyen en las ratas WLNLC. Por el contrario, las cifras de expresión génica para la interleucina antiinflamatoria IL-10, están significativamente disminuidas en las ratas tratadas con L-NAME respecto a las ratas control, normalizándose los valores tras el tratamiento simultáneo con LC.

15

5. Las expresiones génicas de la ACE y del receptor AT1 aumentan de forma significativa en las ratas tratadas con L-NAME con respecto a los valores encontrados en las ratas normotensas, observándose niveles normales tras el tratamiento con LC.

20

Tabla I.- Valores finales de presión arterial sistólica (PS) y diastólica (PD) (mm de Hg) y de proteinuria (mg/24h/100 peso corporal)

	WISTAR	WLN	WLC	WLNLC
PS	90 $\pm$ 1.3	178 $\pm$ 0.6	91 $\pm$ 1.7	153 $\pm$ 1
PD	130 $\pm$ 1.8	195 $\pm$ 0.8	133 $\pm$ 0.9	172 $\pm$ 0.8
Proteinuria	5.7 $\pm$ 0.5	12.1 $\pm$ 1.6	4.6 $\pm$ 0.3	4.3 $\pm$ 0.4

Tabla II.- Actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en corteza renal (U/g)

	WISTAR	WLN	WLC	WLNLC
SOD	85.8 ± 4.4	128.5 ± 6.9	87 ± 5.6	84.2 ± 5.5

5 **Tabla III.- Actividad de la enzima glutatión peroxidasa (GPx) en corteza renal (U/g)**

	WISTAR	WLN	WLC	WLNLC
GPx	353 ± 19.2	185 ± 11.4	357.3 ± 21.7	361.3 ± 13.5

Tabla IV.- Actividad de la enzima glutatión reductasa (GR) en corteza renal (U/g)

	WISTAR	WLN	WLC	WLNLC
GR	28.1 ± 1.8	48.6 ± 2	33.6 ± 4.2	33.5 ± 3.11

10 **Tabla V.- Actividad de la enzima NADPH oxidasa en corteza renal (LRU)**

	WISTAR	WLN	WLC	WLNLC
NADPH oxidasa	43000 ± 2160	61833 ± 2212	44666 ± 843	43500 ± 1648.2

Tabla VI.- Expresión génica relativa de Nox 4 en corteza renal

	WISTAR	WLN	WLC	WLNLC
Nox 4	1 $\pm$ 0.04	2.11 $\pm$ 0.28	0.89 $\pm$ 0.04	1.18 $\pm$ 0.07

Tabla VII.- Expresión génica relativa de p22 phox en corteza renal

	WISTAR	WLN	WLC	WLNLC
p22 phox	1 $\pm$ 0.08	5.56 $\pm$ 0.55	1.1 $\pm$ 0.05	1.08 $\pm$ 0.08

5 Tabla VIII.- Expresión génica relativa de IL-6 en corteza renal

	WISTAR	WLN	WLC	WLNLC
IL-6	1 $\pm$ 0.11	8.8 $\pm$ 0.6	1.14 $\pm$ 0.078	2.98 $\pm$ 0.18

Tabla IX.- Expresión génica relativa de IL-1 β en corteza renal

	WISTAR	WLN	WLC	WLNLC
IL-1 β	1 $\pm$ 0.05	1.78 $\pm$ 0.02	1.05 $\pm$ 0.05	1.3 $\pm$ 0.09

Tabla X.- Expresión génica relativa de IL-10 en corteza renal

	WISTAR	WLN	WLC	WLNLC
IL-10	1 $\pm$ 0.06	0.4 $\pm$ 0.04	0.91 $\pm$ 0.09	1.04 $\pm$ 0.12

Tabla XI- Expresión génica relativa de ACE en corteza renal

	WISTAR	WLN	WLC	WLNLC
ACE	1 ± 0.04	2.7 ± 0.21	1.2 ± 0.07	1.2 ± 0.15

Tabla XII- Expresión génica relativa de AT1 en corteza renal

	WISTAR	WLN	WLC	WLNLC
AT1	1 ± 0.1	2.2 ± 0.16	1.1 ± 0.15	0.8 ± 0.04

- 5 En conclusión, el tratamiento con L-NAME produce un aumento en las medidas de las presiones arteriales sistólicas y diástolicas y en los valores de proteinuria, aumento que se atenúa, en caso de las presiones arteriales y desaparece, en caso de la proteinuria, con la administración simultánea de LC. Por otro lado, el tratamiento simultáneo con L-NAME y LC ha reducido los
- 10 efectos que el estrés oxidativo causó en la corteza renal de ratas tratadas con L-NAME, mediante su acción sobre las enzimas antioxidantes y la actividad de la enzima NADPH oxidasa, confirmando los efectos antioxidantes de la LC en el riñón de ratas hipertensas.
- 15 Por otro lado, el tratamiento conjunto con L-NAME y LC también obtuvo efectos notables en la expresión génica de las interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias, mostrándose los efectos antiinflamatorios de la LC en el riñón de ratas hipertensas.
- 20 Por último, la LC ejerce, en parte, su acción nefroprotectora antioxidante y antiinflamatoria actuando sobre el sistema renina angiotensina, como muestran los valores de expresión génica para la ACE y el AT1.

REIVINDICACIONES

- 5 1- Uso de la L-carnitina o cualquiera de sus sales, derivados o análogos, o cualquiera de sus combinaciones, en la elaboración de un medicamento, para la prevención o el tratamiento del daño renal.
- 10 2- Uso de una composición que comprende L-carnitina, o cualquiera de sus sales, derivados o análogos, en la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento del daño renal.
- 15 3- El uso de una composición según la reivindicación anterior, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del daño renal
- 15 4- El uso de una composición según la reivindicación 2, donde la composición de la invención es una composición alimentaria.
- 20 5- El uso de una composición según la reivindicación 4, donde la composición alimentaria incluye un suplemento nutricional.
- 20 6- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 4-5, donde la composición alimentaria además comprende vehículos adecuados.
- 25 7- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 2-3, donde la composición es una composición farmacéutica.
- 30 8- El uso de una composición según la reivindicación 7, donde la composición farmacéutica además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 9- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 7-8,
donde la composición además comprende otro principio activo.
- 10-El uso según de una composición cualquiera de las reivindicaciones 1-9,
5 donde el daño renal es un daño renal crónico.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070895

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/205 (2006.01)

A61P13/00 (2006.01)

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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0107039 A2 (SIGMA TAU HEALTHSCIENCE SPA et al.) 01/02/2001, page 1, line 4 – page 11, line 3.	1-10
X	SENER, G. et al.; L-Carnitine ameliorates oxidative damage due to chronic renal failure in rats; J. Cardiovasc. Pharmacol. Volume 43, número 5, pages 698-705, May 2004, ISSN 0160-2446.	1-10
X	WO 0107038 A2 (SIGMA TAU IND FARMACEUTI et al.) 01/02/2001, page 4, line 17 – page 8, line 15.	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"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
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27/04/2012

Date of mailing of the international search report
(09/05/2012)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
N. Vera Gutierrez

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3495544

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070895

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CAYIR, KERIM et al.; Protective effect of L-carnitine against cisplatin-induced liver and kidney oxidant injury in rats; Central European Journal of Medicine, volume 4, número 2, pages 184-191; 2009; ISSN 1895-1085.	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070895

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO0107039 A	01.02.2001	ITRM990483 A IT1306179 B CA2378724 AC AU6469200 A NO20020369 A EP1200077 AB SK952002 A CZ20020004 A TR200200224 T MXPA02000911 A HU0202314 A AR024981 A US6653349 B PL354412 A PL208961 B US2004057994 A US7585896 B AU779094 B AT314064 T DK1200077 T ES2254206 T DE60025215 T	29.01.2001 30.05.2001 01.02.2001 13.02.2001 21.03.2002 02.05.2002 04.06.2002 12.06.2002 21.08.2002 23.10.2002 28.10.2002 06.11.2002 25.11.2003 12.01.2004 30.06.2011 25.03.2004 08.09.2009 06.01.2005 15.01.2006 24.04.2006 16.06.2006 13.07.2006
----- WO0107038 A	----- 01.02.2001	ITRM990480 A IT1306178 B CA2376033 AC AU5847400 A MXPA02000912 A US6696492 B	----- 29.01.2001 30.05.2001 01.02.2001 13.02.2001 23.10.2002 24.02.2004 -----
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070895

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/205 (2006.01)

A61P13/00 (2006.01)

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)

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 0107039 A2 (SIGMA TAU HEALTHSCIENCE SPA et al.) 01/02/2001, página 1, línea 4 – página 11, línea 3.	1-10
X	SENER, G. et al.; L-Carnitine ameliorates oxidative damage due to chronic renal failure in rats; J. Cardiovasc. Pharmacol. Volume 43, número 5, páginas 698-705, mayo 2004, ISSN 0160-2446.	1-10
X	WO 0107038 A2 (SIGMA TAU IND FARMACEUTI et al.) 01/02/2001, página 4, línea 17 – página 8, línea 15.	1-10

☒ 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.
27/04/2012

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
09 de mayo de 2012 (09/05/2012)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
N. Vera Gutierrez

Nº de teléfono 91 3495544

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070895

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	CAYIR, KERIM et al.; Protective effect of L-carnitine against cisplatin-induced liver and kidney oxidant injury in rats; Central European Journal of Medicine, volumen 4, número 2, páginas 184-191; 2009; ISSN 1895-1085.	1-10

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2011/070895

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO0107039 A	01.02.2001	ITRM990483 A IT1306179 B CA2378724 AC AU6469200 A NO20020369 A EP1200077 AB SK952002 A CZ20020004 A TR200200224 T MXPA02000911 A HU0202314 A AR024981 A US6653349 B PL354412 A PL208961 B US2004057994 A US7585896 B AU779094 B AT314064 T DK1200077 T ES2254206 T DE60025215 T	29.01.2001 30.05.2001 01.02.2001 13.02.2001 21.03.2002 02.05.2002 04.06.2002 12.06.2002 21.08.2002 23.10.2002 28.10.2002 06.11.2002 25.11.2003 12.01.2004 30.06.2011 25.03.2004 08.09.2009 06.01.2005 15.01.2006 24.04.2006 16.06.2006 13.07.2006
----- WO0107038 A	----- 01.02.2001	ITRM990480 A IT1306178 B CA2376033 AC AU5847400 A MXPA02000912 A US6696492 B	----- 29.01.2001 30.05.2001 01.02.2001 13.02.2001 23.10.2002 24.02.2004
-----	-----	-----	-----