



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 189**

51 Int. Cl.:
A61K 31/205 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06807318 .8**
96 Fecha de presentación : **16.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1937245**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54 Título: **Compuesto útil para la prevención y tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes dializados.**

30 Prioridad: **17.10.2005 US 250634**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.08.2011

73 Titular/es: **SIGMA-TAU INDUSTRIE
FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare 47
00144 Roma, IT**

72 Inventor/es: **Carminati, Paolo y
Corsi, Marco**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Compuesto útil para la prevención y tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes dializados

La presente invención se refiere al uso de propionil L-carnitina para la prevención y/o el tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en pacientes dializados con enfermedad renal de fase terminal (ERFT).

5 Durante su vida, los pacientes que sufren de insuficiencia renal y en diálisis crónica están expuestos a una diversidad de factores que forman la base de la insuficiencia cardíaca inducida por enfermedad renal. Entre estas, el shunt arteriovenoso, toxinas urémicas, anemia, hiperparatiroidismo, hiperlipidemia, sobrecarga de volumen y sobrecarga de presión, contribuyen al desarrollo alteraciones del volumen cardíaco y de la contractilidad de gravedad diferente en cada paciente.

10 La edad (se conoce que la edad de los pacientes en diálisis aumenta continuamente y muchos de ellos son mayores de 70 años), la duración de la diálisis y las enfermedades renales preexistentes son factores agravantes adicionales, así como las alteraciones metabólicas posibles que, a nivel cardíaco, son expresión del dismetabolismo urémico.

Es evidente que la prevención y/o el tratamiento de estas alteraciones metabólicas representa el enfoque más racional hacia la prevención de insuficiencia cardíaca inducida por insuficiencia renal cuya relevancia como una
15 causa de morbilidad y mortalidad en pacientes en diálisis se hace más y más importante.

El ciclo clínico de hipertrofia ventricular izquierda está relacionado estrictamente con la insuficiencia renal crónica. De hecho, en Miner. Electrolyte Metab. 1999 Jan-Apr; 25(1-2): 90-4 se informa que la hipertrofia ventricular izquierda es una complicación muy frecuente en pacientes con enfermedad renal de fase terminal y su frecuencia tiende a ser incluso mayor en pacientes dializados.

20 En Nephron 2002 Mar; 90(3): 256-61 se informa que la HVI aparece comúnmente en pacientes con ERFT y es un factor de riesgo independiente de acontecimientos cardiovasculares.

En Pediatr Nephrol 2000 Sep; 14(10-11): 898-902, se informa que la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se ha reconocido como un factor de riesgo independiente de morbilidad cardiovascular y mortalidad en adultos con enfermedad renal de fase terminal.

25 En Nephron 1990; 55(2): 114-20 se informa que se llevó a cabo un estudio prospectivo acerca del resultado clínico y ecocardiográfico de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes en diálisis no diabéticos sin cardiomiopatía dilatada, los cuales se siguieron durante 3-5 años. Después de este periodo el 33% de los pacientes tenía un ecocardiograma normal, el 41% hipertrofia leve y el 27% grave (espesor de pared ventricular izquierda). En este estudio se concluyó que la hipertrofia ventricular izquierda grave ocurre frecuentemente en pacientes en diálisis y
30 está asociada con una mortalidad elevada.

Habitualmente, la HVI se detecta después de que se diagnostica hipertensión, aunque informes recientes indican que la HVI puede estar presente antes de que se desarrolle hipertensión o se puede agravar por una segunda afección tal como aterosclerosis o diabetes mellitus. La HVI se diagnostica mediante varios procedimientos, incluyendo electrocardiografía, en la que se detecta un voltaje potenciado, mediante rayos X de tórax o
35 preferentemente mediante ecocardiografía, que detecta el espesor y la masa de la pared miocárdica aumentados.

Hasta la fecha, el tratamiento de HVI en pacientes no afectados por insuficiencia renal consiste en el control de la presión sanguínea arterial, por ejemplo mediante la administración de uno o más de una diversidad de fármacos: diuréticos tales como diazóxido o hidroclorotiazida; hipotensores tales como metildopa o hidralazina; bloqueantes beta adrenérgicos tales como propranolol o labetalol; antagonistas de calcio tales como diltiazem o nifedepina; o
40 inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como captopril, espirapril o cilazapril. Muchos otros fármacos prescritos de forma rutinaria para tratar la hipertensión esencial, por ejemplo, diuréticos e hidralazina, no tienen ningún efecto sobre HVI.

La propionil L-carnitina es un compuesto conocido y el procedimiento para su preparación se describe en el documento US 4.254.053.

45 El uso médico de propionil L-carnitina ya se conoce.

El documento EP 0793962 divulga el uso de propionil L-carnitina y sus sales farmacológicamente aceptables para producir un medicamento para tratar pacientes que sufren de aterosclerosis obliterante crónica en la fase II de la clasificación de Leriche Fontaine.

El documento US 4.434.816 divulga el uso de derivados acilo de DL-, D- o L-carnitina en los que el grupo acilo contiene 2-20 átomos de carbono (tales como por ejemplo, acetil, propionil, butiril y acetoaceticarnitina) para tratar
50 vasculopatías periféricas.

El documento US 4.968.719 divulga el uso de L-carnitina y sales farmacológicamente aceptables de la misma para tratar vasculopatías periféricas.

La Patente Italiana IT-1155772 divulga el uso de derivados acilo de L-carnitina (tales como, por ejemplo, acetil propionil, butiril) para tratar anoxia cardiaca, isquemia, síndrome arrítmico e insuficiencia cardiaca.

El documento US 4272549 divulga un procedimiento terapéutico para el tratamiento de pacientes urémicos crónicos en hemodiálisis periódica que comprende administrar por vía oral a tales pacientes, tanto durante los días de la sesión de hemodiálisis como durante los días entre una sesión una acilcarnitina (tal como por ejemplo, acetil, propionil, butiril-L-carnitina).

En J. Physiol. 1994 Jun; 266(6 Pt 2) : H 2190-7 se describe el uso de propionil L-carnitina para el tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda causada por constricción aórtica en ratas. El modelo experimental adoptado en este estudio se refiere a ratas hipertensivas *sin* daños renales.

En Am. J. Physiol. 1993 Abr; 264(4 Pt 2) : H 1111-7 se describe el uso de propionil L-carnitina para el tratamiento de infarto del miocardio en ratas. Los resultados informados en esta publicación muestran que propionil L-carnitina reduce la magnitud de la hipertrofia excéntrica descompensada producida por infarto del miocardio de una manera similar a la que se encuentra con la inhibición de ACE. El modelo experimental adoptado en este estudio se refiere a infarto del miocardio en ratas *sin* daños renales. En este modelo la propionil L-carnitina es tan activa como el inhibidor de ACE *que no es activo para tratar HVI* en pacientes que tienen insuficiencia renal (este aspecto se describirá mejor a continuación).

En Mol. Cell Biochem. 1992 Oct 21; 116(1-2): 139-45 se describen los efectos metabólicos de propionil L-carnitina en el corazón de rata hipertrofiado prefundido aislado, en el que se indujo hipertrofia mediante sobrecarga de presión. El modelo experimental adoptado en este estudio se refiere al corazón hipertrofiado prefundido aislado de ratas *sin* daños renales.

En J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992 Jul; 20(1): 88-98 se describen las actividades metabólicas de propionil L-carnitina en ratas con hipertrofia cardiaca por sobrecarga de presión. También el modelo experimental adoptado en este estudio se refiere a corazón hipertrofiado de ratas *sin* daños renales.

Todos estos estudios acerca del uso de propionil L-carnitina para tratar alteraciones cardiacas provocadas por hipertensión o isquemia se llevaron a cabo en sujetos que tienen función renal *normal* y en estos modelos también se reconoce la eficacia de fármacos tales como los inhibidores de ACE y otros fármacos antihipertensivos.

Las publicaciones mencionadas anteriormente no anticipan ni sugieren el uso de propionil L-carnitina para la prevención y/o tratamiento de HVI en paciente urémicos. De hecho, se conoce bien que los fármacos útiles para tratar HVI en pacientes no urémicos son ineficaces para tratar HVI en pacientes con ERFT o en diálisis.

En Nephrol. Dial. Transplant (1998) 13: 1489-1493 se informa que la HVI en pacientes hemodialíticos es la mayoría de las veces persistente y progresiva a pesar de la reducción de la presión arterial mediante fármacos antihipertensivos y/o diálisis y los cambios en la histología miocárdica en HVI son (parcialmente) irreversibles. En esta publicación también se informa que la HVI en pacientes renales está provocada por un factor diferente a la hipertensión, un ejemplo de estos factores son hiperparatiroidismo, actividad simpática (N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1912-1918), reflexiones de la onda de pulso debido a arterias rígidas (Kidney Int. 1993; 43 Supl. 41: 42-49) y anemia.

M. Wanic-Kossowska y col. en Nadcisnienie Tetnicze, Vol. 9, N° 2, 2005, págs. 103-111 informan en su estudio con referencia a la influencia de tratamiento de L-carnitina sobre la masa ventricular izquierda. Específicamente, como se puede observar a partir del resumen de la publicación científica, el estudio se realizó en pacientes en terapia de hemodiálisis y se observó una influencia positiva del tratamiento de L-carnitina sobre la regresión de hipertrofia ventricular izquierda.

J. M. Campistol trata en Kidney International, Vol. 62, 2002, págs. 1901-1913 la miopatía urémica. En un caso descrito en el artículo, se administró carnitina a un hombre con enfermedad renal de fase terminal después de hemodiálisis.

El artículo de Y. Matsumoto en Am. J. Nephrol, Vol. 20, 2000, págs. 201-207 se refiere a los efectos de suplementación de L-carnitina sobre la morbilidad cardiaca en pacientes hemodializados. En el artículo se informa que la masa ventricular izquierda agrandada significativamente antes del tratamiento se redujo en el 20% después del tratamiento oral de L-carnitina.

Davis y col. en J. Am. Soc. Nephrol, Vol. 14, 2003, págs. 496A-497A describe el tratamiento de carnitina de pacientes en hemodiálisis que muestran hipertrofia ventricular izquierda.

En Am. J. Kidney Dis. 2002 Feb; 39(2) : 227-44 se informa que las medicaciones antihipertensivas en solitario no controlan de forma adecuada la presión arterial (PA) en pacientes en hemodiálisis.

En Ter. Arkh. 1997; 69(6) : 24-7 se informa que los resultados obtenidos en un estudio sobre el efecto de captopril frente a enalapril sobre la masa muscular ventricular izquierda (VI) y la función sistólica y diastólica de VI en 58

pacientes con glomerulonefritis primaria e insuficiencia renal crónica moderada mostraron que la fracción de eyección del VI, las velocidades de flujo transmitral precoz y tardío y la proporción de velocidades de flujo de entrada de precoz a tardío de VI no estaban afectados de forma significativa por ambos inhibidores de ACE.

- 5 Es evidente para cualquier experto en la materia que HVI provocada por hipertensión o isquemia, en pacientes no urémicos es diferente de la HVI en pacientes urémicos, bien sea desde el punto de vista etiológico o desde el punto de vista terapéutico. También es conocido por el experto en la materia que hasta la fecha no existe un procedimiento válido de tratamiento de HVI en pacientes que tienen enfermedades renales.

- 10 De hecho, como se ha mencionado anteriormente, el desarrollo de HVI en pacientes con ERFT es más frecuente con respecto a la frecuencia en pacientes sin enfermedad renal (Miner. Electrolyte Metab. 99 Jan-Apr; Nephron 2002; Pediatr. Nephrol. 2000; Nephrol. Dial. Transpl. 97; Blood Perif. 94; Nephron. 90); la etiología de HVI en pacientes con ERFT está relacionada con hiperparatiroidismo, actividad simpática (N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1912-1918), reflexiones de la onda de pulso debido a arterias rígidas (Kidney Int. 1993; 43 Supl. 41: 42-49), anemia, hiperlipidemia, toxinas urémicas y alteración metabólica; las medicaciones antihipertensivas no controlan de forma adecuada la presión arterial en pacientes en hemodiálisis (Am. J. Kidney Dis. 2002 Feb; 39(2): 227-44, Ter. Arkh. 1997; 69(6):24-7; Nephrol. Dial. Transpl. 97; Nephrol. Dial. Transpl. 98; Am. J. Kidney Dis. 2002).

- 15 El conocimiento de que los fármacos útiles para tratar HVI en pacientes que no están afectados por insuficiencia renal tales como diuréticos, inhibidores de ACE o muchos otros fármacos prescritos de forma rutinaria para tratar hipertensión esencial no tienen efecto para tratar HVI en pacientes que tienen insuficiencia renal es una sugerencia importante de que otros compuestos tales como propionil L-carnitina no serían eficaces para tratar HVI en pacientes que tienen insuficiencia renal.

El solicitante a pesar de este prejuicio técnico continuó con el estudio del efecto de propionil L-carnitina para prevenir y/o tratar HVI en pacientes que tienen insuficiencia renal.

- 25 Se ha observado ahora de manera sorprendente que propionil L-carnitina es útil bien para la prevención o para el tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con ERFT o dializados con o sin presión arterial elevada, sin tener ningún efecto sobre la presión arterial elevada que se produce como resultado de la hipertensión esencial.

Por lo tanto es un objeto de la presente invención el uso de propionil L-carnitina o una sal farmacéutica aceptable de la misma, para preparar un medicamento para la prevención y/o tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con ERFT o dializados.

- 30 Es un objeto adicional de la presente invención el uso de propionil L-carnitina para preparar un medicamento para la prevención y/o tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con ERFT o dializados, en el que la hipertensión esencial de dichos pacientes no está presente o no es lo suficientemente grave para necesitar terapia farmacológica.

- 35 Es un objeto adicional de la presente invención el uso de propionil L-carnitina para preparar un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con ERFT o dializados, en el que está presente dicha hipertensión esencial en los pacientes.

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de propionil L-carnitina para preparar un medicamento para la prevención y/o tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con ERFT o dializados, en el que dicha propionil L-carnitina se puede usar junto con fármacos antihipertensivos que por sí mismos no tratan la HVI.

- 40 Es un objeto adicional de la presente invención el uso de propionil L-carnitina para preparar un medicamento para la prevención y/o tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con ERFT o dializados, en el que dicha propionil L-carnitina está en combinación con cualquier agente antihipertensivo seleccionado entre el grupo que comprende un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueante del canal de calcio.

Una sal farmacológicamente aceptable de propionil L-carnitina significa cualquier sal de la última con un ácido que no da origen a efectos tóxicos o secundarios indeseados.

- 45 Sal farmacéutica de propionil L-carnitina también significa una sal aprobada por la FDA enumerada en Int. J. of Pharm. 33 (1986), 201-217.

- 50 Estos ácidos se conocen bien por los farmacólogos y los expertos en farmacia, los ejemplos no limitantes de tales sales son: cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnesio, fosfato, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, fumarato de magnesio, lactato, maleato y maleato ácido, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, fosfato de glucosa, tartrato y tartrato ácido, glicerofosfato, mucato, tartrato de magnesio, 2-amino etanosulfonato de magnesio, metanosulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato y trifluoroacetato.

Cuando se administra propionil L-carnitina en combinación con otros agentes antihipertensivos, los agentes antihipertensivos preferidos son inhibidores de ACE y antagonistas de calcio. Los inhibidores de ACE preferidos son

espirapril, enalapril, ramipril, perindopril, indolapril, lisinopril, quinapril, pentopril, cilazapril, captopril, zofenopril, pivalopril y fosinopril.

Los antagonistas de calcio preferidos son diltiazem, nifedipina, verapamil, nicardipina y nimodipina.

5 La eficacia de propionil L-carnitina para prevenir y/o tratar HVI en pacientes dializados se ha demostrado en un estudio preliminar.

El siguiente ejemplo ilustra la invención.

10 Se ha realizado un ensayo clínico (estudio multicéntrico, paralelo, aleatorizado, doble ciego, de determinación de la dosis controlado con placebo en 300 pacientes) útil para evaluar el efecto tanto preventivo como curativo del tratamiento con propionil L-carnitina (3 y 6 mg/kg proporcionados por vía intravenosa tres veces a la semana al final de la sesión de hemodiálisis durante 26 semanas).

Criterios de inclusión

- 1) pacientes ambulatorios masculino o femenino con edad > 18 años, que sufren de ERFT en diálisis de bicarbonato tres veces a la semana;
- 15 2) pacientes que han alcanzado un grado determinado de estabilidad dialítica (al menos desde seis meses en diálisis), de forma que la variabilidad debido a la adaptación progresiva del paciente del tratamiento terapéutico está controlada, que no presentan signos clínicos de sobrecarga hídrica al final de la diálisis;
- 3) pacientes que muestran un grado de deterioro cardíaco definido como espesor del tabique interventricular y de la pared ventricular izquierda ≥ 11 mm;
- 4) pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda >40%;
- 20 5) pacientes en tratamiento farmacológico estable durante al menos tres meses;
- 6) ausencia de acontecimientos isquémicos agudos (angina de esfuerzo, angina inestable, IAM) durante los últimos tres meses;
- 7) presencia de una ventana acústica adecuada y una buena ecogenicidad;
- 8) capacidad de cooperar con el cuestionario administrado.

25 Criterios de exclusión

Los pacientes no se admitieron en el estudio sin los mismos cumplieran con cualquiera de los siguientes criterios de exclusión:

- 1) pacientes con signos de anemia grave [hematocrito <28% al menos en una evaluación durante los tres meses anteriores al estudio y sin razones evidentes excepto las de la evolución de la enfermedad normal (por ejemplo, hemorragia)];
- 30 2) pacientes con signos evidentes de hiperparatiroidismo (valores de parathormona plasmática >800 pg/ml; la determinación del parámetro estará centralizada en un laboratorio único);
- 3) pacientes con peso corporal >100 kg;
- 4) pacientes con descalcificación ósea con riesgo elevado de fracturas;
- 35 5) pacientes con fístula arterovenosa proximal en el brazo;
- 6) pacientes con un catéter venoso central;
- 7) pacientes con infarto del miocardio previo (en los tres meses anteriores a la selección del paciente), angina de esfuerzo o angina inestable;
- 40 8) pacientes con fibrilación auricular o arritmia extrasistólica frecuente (de forma que es difícil el registro de diez ciclos consecutivos en ritmo sinusal);
- 9) enfermedades valvulares significativas hemodinámicamente (moderada-grave);
- 10) presencia de pericarditis y/o efusión pericárdica evidente;
- 11) pacientes con enfermedades sistémicas inmunes que provocaron la insuficiencia renal;
- 45 12) pacientes con marcapasos;
- 13) hipertensión arterial no controlable (valores de presión permanentemente más elevados que PAS > 180 mmHg y PAD >100 mmHg);
- 14) pacientes tratados con LC o sus derivados de éster en los tres meses anteriores al inicio del estudio;
- 15) embarazo determinado o presunto, lactancia;
- 16) participación en otro ensayo clínico en los tres meses anteriores a la inscripción.

50 Durante todo el Periodo de Tratamiento Aleatorizado, todos los fármacos considerados indispensables para el tratamiento de la enfermedad que se estaba estudiando se pudieron administrar con la condición de que los mismos se administraran durante al menos tres meses antes de la inscripción del paciente y que la dosis de esos fármacos permaneciera estable durante todo el periodo de tratamiento.

55 Estos fármacos comprendían eritropoyetina, cortisonas, antiagregantes plaquetarios, vitamina D y complejos multivitamínicos, soluciones basadas en hierro.

De forma similar, se permitió el tratamiento con fármacos de efecto conocido sobre las dinámicas cardíacas con

limitaciones similares:

Inhibidores de ACE o antagonistas de receptores de angiotensina II
 α y β -bloqueantes;
 antagonistas de Ca^{2+} (verapamil, nisoldipina, etc.);
 Digitalis.

5

Al final de las 26 semanas de tratamiento se llevó a cabo un análisis preliminar (análisis de varianza de ANOVA) con el fin de calcular las diferencias, tanto entre la evaluación final y la línea basal (T_{26} frente a T_0) como entre el grupo tratado frente al grupo de control, de los siguientes signos:

10

(a) variaciones inducidas en el espesor del tabique ventricular izquierdo; en el espesor de la pared ventricular izquierda posterior; en el tamaño ventricular izquierdo sistólico final o diastólico final (ecocardiografía de 1 dimensión);
 (b) variaciones inducidas sobre el volumen ventricular izquierdo sistólico final y diastólico final;
 (c) fracción de eyección ventricular izquierda (ecocardiografía bidimensional);
 (d) astenia post-dialítica por medio de Escala Análoga Visual.

15

Los datos preliminares obtenidos han demostrado que el compuesto de acuerdo con la presente invención es útil para tratar los signos de HVI en los pacientes tratados [signos (a)-(c) indicados anteriormente].

Fue más sorprendente descubrir que el compuesto de acuerdo con la presente invención era capaz de reducir la progresión de los signos de HVI [puntos (a)-(c) indicados anteriormente] en el grupo tratado con respecto a su línea basal. En el grupo de control estos signos, con respecto a su línea basal, empeoraron.

20

Una diversidad de formas de dosificación farmacéuticas son adecuadas para propionil L-carnitina, preferentemente para administración oral o parenteral, aunque también se contemplan sistemas de administración mecánica tales como formas de dosificación transdérmica.

La dosis diaria oral típica de la propionil L-carnitina para el tratamiento o prevención de HVI es de aproximadamente 1 g a aproximadamente 5 g, se prefieren 2-4 g por día, administrados en dosis única o divididas.

25

En general, en el tratamiento de pacientes dializados que sufren de HVI o para prevenir la HVI, la propionil L-carnitina de acuerdo con la presente invención se puede administrar por vía intravenosa en una dosis diaria preferida que varía de aproximadamente 1 a 24 mg/kg/peso corporal, se prefieren 3-6 mg/kg/peso corporal, al final de cada sesión de diálisis.

30

Las formulaciones orales típicas para fármacos usados en la presente invención incluyen comprimidos, cápsulas, jarabes, elixires y suspensiones. Las formulaciones inyectables típicas para fármacos usados en la presente invención incluyen soluciones y suspensiones.

Una diversidad de formas de dosificación farmacéuticas son adecuadas para propionil L-carnitina, preferentemente para administración oral o parenteral, aunque también se contemplan sistemas de administración mecánica tales como formas de dosificación transdérmica.

35

Debido a que la presente invención se refiere a un uso para tratar o prevenir HVI en pacientes dializados, con una combinación de ingredientes activos, es decir, propionil L-carnitina y un agente antihipertensivo, en el que dichos ingredientes se pueden administrar por separado, la invención también se refiere a combinar composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. Es decir, se contempla un kit que comprende dos unidades separadas, una composición de propionil L-carnitina y una composición antihipertensiva (particularmente una composición de inhibidor de ACE o de un antagonista de calcio), en un envase. La forma de kit es particularmente provechosa

40

cuando los componentes separados se tienen que administrar en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral) o se administran en diferentes intervalos de dosis.

REIVINDICACIONES

1. Uso de propionil L-carnitina o una sal farmacéutica de la misma, para preparar un medicamento para la prevención y/o tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con ERFT o dializados.
- 5 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal farmacéutica de propionil L-carnitina se selecciona entre el grupo que consiste en cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnesio, fosfato, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, fumarato de magnesio, lactato, maleato y maleato ácido, oxalato, oxalato ácido, pamoato y pamoato ácido, sulfato y sulfato ácido, fosfato de glucosa, tartrato y tartrato ácido, glicerofosfato, mucato, tartrato de magnesio, 2-amino etanosulfonato, 2-amino etanosulfonato de magnesio, metanosulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato y trifluoroacetato.
- 10 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se administra propionil L-carnitina cuando no está presente hipertensión esencial o no es lo suficientemente grave para necesitar terapia farmacológica.
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se administra propionil L-carnitina cuando está presente hipertensión esencial.
- 15 5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usa propionil L-carnitina en combinación con agentes antihipertensivos que por sí mismos no tratan la HVI.
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agente antihipertensivo se selecciona entre el grupo que consiste en inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueante del canal de calcio, inhibidores de ACE, diuréticos, bloqueantes beta adrenérgicos o antagonistas de calcio.
- 20 7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el inhibidor de ACE se selecciona entre el grupo que consiste en espirapril, enalapril, ramipril, perindopril, indolapril, lisinopril, quinapril, pentopril, cilazapril, captopril, zofenopril, pivalopril y fosinopril.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el antagonista de calcio se selecciona entre el grupo que consiste en diltiazem, nifedipina, verapamil, nicardipina y nimodipina.
- 25 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la propionil L-carnitina está en una forma adecuada para administración enteral o parenteral.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la propionil L-carnitina se administra en una dosis única o dosis divididas de 1 a aproximadamente 5 g, se prefieren 2-4 g/día cuando se administra por vía oral o de aproximadamente 1 a 24 mg/kg/peso corporal, se prefieren 3-6 mg/kg/peso corporal, al final de cada sesión de diálisis, cuando se administra por vía intravenosa.
- 30 11. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la propionil L-carnitina para administración enteral o parenteral está en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, elixires, supositorios, suspensiones o soluciones.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la combinación se puede administrar a partir de una composición farmacéutica única que combina los ingredientes activos en un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 13. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que los dos ingredientes activos se pueden administrar por separado en un ciclo paralelo o en secuencia.
14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que los dos ingredientes activos se pueden administrar en cualquier combinación adecuada de formas de dosificación.
- 40 15. Propionil L-carnitina o una sal farmacéutica de la misma, para su uso en la prevención y/o tratamiento de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con ERFT o dializados.