

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 913**

51 Int. Cl.:
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 31/221 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05755616 .9**
96 Fecha de presentación: **21.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1773314**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.04.2007**

54 Título: **Uso de L-carnitina para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:
13.07.2004 IT RM20040346

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2012

73 Titular/es:
**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S.P.A.
VIALE SHAKESPEARE 47
00144 ROMA, IT**

72 Inventor/es:
KOVERECH, Aleardo

74 Agente/Representante:
Campello Estebaranz, Reyes

ES 2 380 913 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 L-carnitina para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

La presente invención se refiere al uso combinado de L-carnitina y glucosa como medicamento útil para disminuir el número de muertes causadas por infarto agudo de miocardio, para reducir el número de días que pasan los
5 pacientes de infarto en cuidados intensivos en el hospital, y para reducir el número de episodios de insuficiencia cardiaca post-infarto.

La dosis diaria de L-carnitina a administrar tiene que disolverse en dos o tres viales de 500 ml de solución de glucosa al 5% y administrarse por vía intravenosa. Es importante que el tratamiento con la combinación de acuerdo con la invención comience dentro de 6 horas desde la aparición de los síntomas de infarto agudo de miocardio, a
10 una dosis inicial de 9 gramos al día durante 5 días, después de lo cual el tratamiento debería continuarse a una dosis de 4 gramos al día con L-carnitina sola, administrada por vía oral.

La insuficiencia cardiaca post-infarto es debida a la incapacidad del corazón para bombear sangre en cantidades suficientes para satisfacer las necesidades metabólicas de los diversos tejidos.

El infarto agudo de miocardio (AMI) causa alteraciones morfofuncionales que inducen en muchos casos dilatación
15 ventricular izquierda progresiva (fenómeno de "remodelación ventricular").

La dilatación ventricular post-AMI puede considerarse como un mecanismo global de compensación orientado a mantener una producción cardiaca adecuada en presencia de una reducción en la fracción de eyección.

La magnitud de la dilatación ventricular es el indicador de pronóstico más importante en pacientes con AMI.

Los pacientes con volúmenes ventriculares relativamente mayores se encuentran en mayor riesgo de sucesos
20 cardiacas futuros (Circulation 1987; 76:44-51).

La limitación del fenómeno de remodelación ventricular post-infarto es por consiguiente de la mayor importancia desde el punto de vista del pronóstico clínico (Circulation 1994; 89:68-75). La limitación de este fenómeno puede conseguirse por dos mecanismos: (a) por limitación de la extensión del área infartada (que es el determinante principal de la dilatación futura) por medio de reperfusión temprana del miocardio (Circulation 1989; 79:441-444) y/o
25 (b) por reducción del estrés parietal y por consiguiente de la dilatación progresiva del área del miocardio no implicada en el proceso de infarto por medio de la administración de inhibidores de la ACE.

Cuando la obstrucción trombótica evoluciona rápidamente en la dirección de la oclusión vascular total permanente, la falta de perfusión resultante da lugar, en el espacio de solo unas pocas horas, a necrosis celular del miocardio y por consiguiente al infarto. La prognosis inmediata y a mayor plazo dependerá de una serie de factores, los más importantes de los cuales son la magnitud del área necrosada y las complicaciones tempranas y tardías que resultan de la misma. Por consiguiente es obvio que el objeto primario de la terapia moderna del infarto agudo es reducir el tamaño del área infartada. Este objetivo se consigue en muchos casos por medio de procedimientos de reperfusión, sean farmacológicos (trombolíticos), mecánicos (PTCA) tales como la angioplastia, o quirúrgicos (derivación).
30 Hablando en términos generales, cuanto más precoz y más eficaz sea la reperfusión, tanto menor será el área necrosada. Esto último se ve influenciado también, aunque en menor proporción, por otros factores, el primero de los cuales es el consumo de oxígeno en el miocardio, que está condicionado por el ritmo cardiaca, la contractilidad del miocardio y la tensión parietal. De importancia fundamental en tal caso serán todas aquellas medidas, sean farmacológicas o de otro tipo, que reduzcan la carga de trabajo cardiaca, manteniendo al mismo tiempo una producción circulatoria adecuada.

De todos los individuos que mueren como resultado de infarto agudo de miocardio, más de la mitad lo hacen dentro de las pocas primeras horas.

Los fármacos útiles para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y el infarto agudo de miocardio son ya conocidos.

Los beta-bloqueadores son fármacos dotados de propiedades antiarritmia y son significativamente más activos si se utilizan en las fases tempranas de aparición del infarto.

Los nitroderivados son fármacos administrados usualmente por infusión venosa, y son útiles para mejorar la perfusión del miocardio por vasodilatación de los vasos epicárdicos.
45

El nitroprusiato de sodio es un fármaco que ejerce una acción dual sobre los distritos arteriolares y venosos. Este compuesto produce vasodilatación coronaria y renal, mejorando así la perfusión miocárdica y la diuresis.

La L-carnitina es un compuesto conocido, cuyo proceso de preparación se describe en US 4.254.053.

El uso de L-carnitina en combinación con glucosa es ya conocido.
50

US 4.320.145 describe una solución de glucosa que contiene L-carnitina que es útil para favorecer la absorción muscular de la glucosa y por tanto para prevenir la secreción excesiva de insulina.

El uso de L-carnitina para tratamiento de las enfermedades cardiacas es también conocido.

5 En Drugs Exp. Clin. Res. 1992; 18 (8):355-65, se describe el uso de L-carnitina en pacientes de infarto, en los cuales el tratamiento oral con L-carnitina se inició después que los pacientes habían sido dados de alta del hospital.

En Eur Heart J. 1989, Jun; 10 (6):502-8, se describe el uso de L-carnitina en pacientes de infarto, en los cuales se evalúan la antiarritmia y los efectos metabólicos de L-carnitina. En este estudio, se informa que hubo dos muertes en ambos grupos, el grupo tratado con L-carnitina y el tratado con placebo.

10 En J. Am. Coll. Cardiol. 1995 Aug; 26 (2):380-7 se describe el uso prolongado de L-carnitina en pacientes de infarto, y su efecto sobre el volumen ventricular izquierdo a los 3, 6 y 12 meses después del comienzo del tratamiento. En este estudio, se administró L-carnitina dentro de 24 horas del infarto y la evaluación de la mortalidad indicó que 11 pacientes en el grupo tratado murieron durante el periodo total de hospitalización frente a 14 en el grupo de control. La falta de significación de la diferencia en el número de muertes observado en los dos grupos testados es evidente.

15 En Am. Heart J. 2000 Feb; 139 (2 Pt 3): S115-9, que es una revisión de los efectos metabólicos de L-carnitina en el campo cardiológico, se informa que L-carnitina es eficaz debido a que tiene efectos metabólicos sobre el metabolismo de lípidos y carbohidratos.

20 En Lancet 1982 Jun. 19; 1(8286): 1419-20 se informa que análisis de muestras de tejido cardiaco de pacientes que murieron de infarto, en paralelo con muestras de tejido cardiaca de gentes que murieron debido a causas distintas del infarto, demuestran que en las áreas cardiacas no afectadas por el infarto (de pacientes cardiopáticos) el nivel de carnitina libre era igual al de los controles, en tanto que el nivel de carnitina libre en el área del tejido cardiaco infartado era menor que en los controles.

25 En Postgrad Med. J. 1996 Jan; 72 (843):45-50 se describe el uso de L-carnitina en pacientes que presentaban síntomas de infarto en el periodo de 24 horas antes del comienzo del tratamiento. En este estudio, se administró L-carnitina a una dosis de 2 g/día, y el número de muertes a los 28 días después del comienzo del tratamiento fue 6 en el grupo de control y 4 en el grupo tratado. La falta de significación de la diferencia en el número de muertes observada en los dos grupos testados es evidente.

En Am. J. Cardiovasc Pathol 1990; 3(2): 131-42 se describe el uso de L-carnitina en un modelo experimental de isquemia cardiaca en animales experimentales (perros) donde la L-carnitina demostró ser activa en la mejora del metabolismo cardiaco de los lípidos en estos animales.

30 En Drugs Exptl. Clin. Res. X(4) 219-223 (1984) se describe el uso de L-carnitina a una dosis de 40 mg/kg/día (2,8 g/día). El número de muertes en el grupo de control era 1, frente a ninguno en el grupo tratado. Además, en este estudio el grupo tratado se dividió en dos subgrupos, uno de los cuales se trató con L-carnitina dentro de 4 horas de la aparición de los signos de infarto y el otro se trató 4 horas después de la aparición de los signos de infarto. En su exposición de los resultados, los autores afirman que no encontraron diferencia alguna estadísticamente significativa entre los pacientes tratados dentro de 4 horas de la aparición de los síntomas de infarto y los pacientes tratados 4 horas después de la aparición de dichos síntomas.

35 En una publicación adicional titulada "Clinical aspects of human carnitine deficiency" publicada por "Pergamon Press 1986", se describe una prueba clínica "ciega" en la cual se incluyeron 351 pacientes con infarto agudo de miocardio cuyos síntomas de infarto se habían establecido dentro de 8 horas del comienzo del tratamiento con L-carnitina. En esta prueba clínica, los pacientes recibieron 3 gramos de L-carnitina cada 8 horas (9 gramos al día) por vía intravenosa. El tratamiento de L-carnitina se continuó durante 48 horas (el grupo de control recibió solución salina). El análisis de la mortalidad a los 7 días después del comienzo del tratamiento demostró la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de control y el grupo tratado con L-carnitina.

40 WO 2004/091602, publicado en fecha 28 de octubre de 2004, describe el uso de L-carnitina para la preparación de un medicamento útil para reducir el número de muertes causado por infarto agudo de miocardio y para mejorar el pronóstico a plazo largo y corto de pacientes tratados con ella por administración de una dosis inicial de 9 g/día durante 5 días y continuación con 4 g/día p.o. La administración intravenosa puede realizarse en diferentes formas en un vehículo adecuado, y se menciona glucosa como una de las diferentes posibilidades. No se hace indicación alguna en cuanto al papel de la glucosa como ingrediente co-activo en el tratamiento del infarto agudo de miocardio.

50 Esta referencia no trata del problema específico de permanencia en cuidados intensivos y de las secuelas del infarto, específicamente la insuficiencia cardiaca post-infarto, vol

55 En American Journal of Cardiology, vol. 78, No. 4, 1996, páginas 476-479, se describe un estudio conducido en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con solución i.v. que comprende carnitina, glucosa, insulina, magnesio y potasio y el protocolo de tratamiento se diferencia en cuanto al régimen de flujo de infusión, el protocolo de temporización, durante un total de 15 horas y una administración total de 3,0 g de L-carnitina. Se comunican

disminución de muertes y de sucesos de insuficiencia cardiaca. No se proporciona indicación alguna en cuanto a la permanencia en la unidad de cuidados intensivos.

5 En International Journal of Clinical Pharmacology Research, vol. 17, no. 4, 1997, páginas 143-147, un estudio demuestra que la administración simultánea de carnitina y glucosa juega un papel importante en el metabolismo de la glucosa y propone dicha terapia de soporte para la fase inmediata post-infarto. El estudio se realiza en individuos sanos.

10 El número de estos estudios con L-carnitina (u otros estudios no mencionados en la presente solicitud) se reivindica o sugiere que L-carnitina en combinación con glucosa sea útil para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca post-infarto, para reducir el número de días que los pacientes de infarto pasan en cuidados intensivos en el hospital, y para reducir el número de muertes causadas por el infarto agudo de miocardio.

15 Cierta número de pacientes con infarto agudo de miocardio continuarán muriendo todavía durante la primera semana de hospitalización en los departamentos de cuidados intensivos, e incluso más tarde, aun cuando se traten con todos los medios farmacológicos y técnicos apropiados disponibles. Adicionalmente, la L-carnitina sola, tanto si se utilizan los regímenes terapéuticos adaptados hasta la fecha y descritos en las publicaciones arriba citadas, como en combinación con dichos medios farmacológicos y técnicos ampliados y disponibles, aunque mejorando la condición general de los pacientes tratados, no consigue reducir la mortalidad comparada con pacientes tratados con los fármacos normales utilizados.

20 Existe por tanto todavía una necesidad fuertemente sentida de nuevos fármacos o nuevas combinaciones útiles para disminuir el número de muertes causado por infarto agudo de miocardio, para reducir el número de días que los pacientes de infarto pasan en cuidados intensivos en el hospital, y para reducir el número de episodios de insuficiencia cardiaca post-infarto.

25 Se ha encontrado ahora sorprendente e inesperadamente que el uso combinado de L-carnitina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con glucosa es útil para disminuir el número de muertes causadas por infarto agudo de miocardio, para reducir el número de días que los pacientes de infarto pasan en cuidados intensivos en el hospital, y para reducir el número de episodios de insuficiencia cardiaca post-infarto.

Lo que se entiende por el uso combinado de L-carnitina y glucosa es la administración simultánea de una solución de glucosa al 5% (1000/1500 ml/día i.v.) en la cual se disuelven 9 gramos de L-carnitina, o la administración de solución de glucosa al 5% (1000/1500 ml/día i.v.) y la administración paralela de 9 gramos/día i.v. de L-carnitina en una sola dosis o en dosis divididas (v.g. 3 g x 3 administraciones/día i.v.).

30 Lo que se entiende por sal farmacéuticamente aceptable de L-carnitina es cualquier sal de la última con un ácido que da lugar a la ausencia de efectos tóxicos o secundarios.

35 Estos ácidos son bien conocidos por los farmacólogos y los expertos en farmacia; ejemplos no limitantes de dichas 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, glucosa-fosfato, tartrato y tartrato ácido, glicerofosfato, mucato, tartrato de magnesio, 2-amino-etanosulfonato, 2-amino-etanosulfonato de magnesio, metanosulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato, y trifluoroacetato.

Lo que se entiende por sal farmacéuticamente aceptable de L-carnitina es también una sal aprobada por la FDA y enumerada en la publicación Int. J. of Pharm. 33 (1986), 201-217, incorporada en esta memoria como referencia.

40 El objeto de la presente invención es por consiguiente el uso combinado de L-carnitina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con glucosa, en el cual el tratamiento intravenoso con L-carnitina y glucosa se inicia dentro de 6 horas del aparición de los síntomas de infarto agudo de miocardio, preferiblemente dentro de 4 horas del aparición de los síntomas de infarto agudo de miocardio; el tratamiento se administra durante 5 días consecutivamente a una dosis inicial de L-carnitina de 9 gramos al día disueltos en 1000-1500 ml de solución de glucosa al 5%, después de lo cual se continúa el tratamiento de L-carnitina por vía oral a una dosis de 4 gramos al día; para la preparación de un medicamento útil para disminuir el número de muertes causadas por infarto agudo de miocardio, para reducir el número de días que los pacientes de infarto pasan en cuidados intensivos en el hospital, y para reducir el número de episodios de insuficiencia cardiaca post-infarto.

El ejemplo siguiente ilustra la invención.

50 **Ejemplo 1**

Se condujo una prueba clínica orientada a evaluar el efecto de la administración de L-carnitina sobre la incidencia y la mortalidad a plazo corto, medio y largo en pacientes con infarto agudo de miocardio. El diseño de la prueba fue el de una prueba multicentro de grupos paralelos, aleatorizada, doble ciega, controlada con placebo.

Se reclutaron un total de 2296 pacientes de sexo masculino y femenino, con edad inferior a 80 años, subdivididos en grupos. El compuesto de estudio, L-carnitina, se administró a una dosis de 9 g/día i.v. durante los 5 primeros días y 4 g/día por vía oral desde el día 6 al día 180.

5 En particular, en un grupo de pacientes la L-carnitina se administró por vía intravenosa disuelta en solución salina estéril, mientras que en otro grupo de pacientes la misma se administró disuelta en la solución normal de glucosa al 5% utilizada en los departamentos hospitalarios.

El grupo de control recibió la terapia estándar utilizada para el tratamiento del infarto, sin L-carnitina.

Las terapias con concomitantes se administraron de acuerdo con los procedimientos adoptados en la práctica clínica local.

10 Los parámetros de eficacia evaluados fueron la reducción de la mortalidad, la reducción del número de días pasados en cuidados intensivos, y la reducción del número de episodios de insuficiencia cardíaca post-infarto.

Criterios de inclusión

- Dolor torácico típico que dura > 30 minutos, que no experimenta alivio por administración oral o i.v. de nitratos;
- 15 - ECG con elevación del segmento ST $\geq 0,2$ mV en D, y en el conductor aVL y/o en al menos dos controles precordiales contiguos;
- Intervalo de tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la aleatorización del estudio < 12 horas;
- Edad < 80 años;
- consentimiento informado por escrito.

20 Criterios de exclusión

- embarazo o lactancia;
- valvulopatía hemodinámicamente significativa;
- cardiomiopatía hipertrófica o dilatatoria;
- cardiopatía congénita;
- 25 - enfermedad hepática y renal clínicamente grave;
- abuso del alcohol;
- otras enfermedades asociadas con una esperanza de vida pobre;
- condiciones que hacen probable un acatamiento deficiente con el tratamiento y/o exámenes periódicos;
- inclusión en otra prueba.

30 Los pacientes tratados con 9 g/día de L-carnitina disuelta en 1000/1500 ml de solución de glucosa demostraron una tasa de mortalidad menor que el grupo de control, y dicha mortalidad era comparable a la registrada en el grupo tratado con L-carnitina disuelta en solución salina. Por esta razón, la Tabla 1/A presentada a continuación da los datos de mortalidad en el grupo de placebo comparados con pacientes tratados con L-carnitina, con indiferencia de si la L-carnitina se disolvió en solución salina o en solución de glucosa (total de pacientes incluidos en la prueba),
35 13.

Tabla 1/A

	NÚMERO DE MUERTES AL CABO DE:						
	3 días	5 días	7 días	1 mes	2 meses	6 meses	12 meses
Placebo	34	43	45	58	65	74	75
L-carnitina	23	27	31	45	53	64	67
0,68	0,63	0,69	0,78	0,81	0,86	0,89	
0,1357	0,0498	0,097	0,1766	0,238	0,3546	0,4555	

RR = Riesgo Relativo.

La Tabla 1/B siguiente da los datos de mortalidad en el grupo de pacientes tratados con L-carnitina disuelta en solución de glucosa comparado con el grupo de control tratado con placebo.

Tabla 1/B

	NÚMERO DE MUERTES AL CABO DE:						
	3 días	5 días	7 días	1 mes	2 meses	6 meses	12 meses
Placebo	17	21	22	29	33	37	38
L-carnitina	11	13	15	22	26	32	33
RR	0,67	0,64	0,70	0,79	0,80	0,87	0,88
P	0,1356	0,0497	0,099	0,1768	0,237	0,3548	0,4553
RR = Riesgo Relativo.							

5

El grupo de pacientes de infarto tratados con L-carnitina disuelta en solución de glucosa presentaba una reducción estadísticamente significativa en el número de días en cuidados intensivos comparado con el grupo de pacientes tratados con L-carnitina disuelta en solución salina.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 2.

10

Tabla 2

DURACIÓN DE PERMANENCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS	
L-carnitina en solución salina	6 días
L-carnitina y solución de glucosa	5 días
Significación	$P \leq 0,05$

El grupo de pacientes tratados con solución de glucosa y L-carnitina exhibía una reducción estadísticamente significativa en el número de episodios de insuficiencia cardiaca post-infarto comparado con el grupo de pacientes tratados con L-carnitina disuelta en solución salina.

15 Los resultados obtenidos se consignan en la Tabla 3.

Tabla 3

EPISODIOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA POST-INFARTO	
L-carnitina en solución salina	n = 16
L-carnitina y solución de glucosa	n=9
Significación	$P \leq 0,001$

20 Las dosis de L-carnitina utilizadas de acuerdo con la presente invención y el régimen de tratamiento pueden sufrir cambios, según sea aconsejado por el médico de atención primaria sobre la base de la experiencia de él o de ella y la condición general del paciente, gracias también a la ausencia de toxicidad del compuesto de acuerdo con la invención.

Las formulaciones de administración intravenosa, de acuerdo con la presente invención, incluyen soluciones o suspensiones en vehículos adecuados tales como, por ejemplo, solución salina, agua destilada, solución de glucosa, u otras.

Las formulaciones de administración oral, de acuerdo con la presente invención, incluyen tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, elixires, soluciones o suspensiones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso combinado de L-carnitina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y glucosa para la preparación de un medicamento útil para reducir el número de días que los pacientes de infarto pasan en cuidados intensivos en el hospital y para reducir el número de episodios de insuficiencia cardíaca post-infarto, en el cual la L-carnitina se administra por vía intravenosa dentro de 6 horas de la aparición de síntomas de infarto agudo de miocardio, a una dosis inicial de 9 gramos al día, caracterizado porque el mismo se administra en combinación con 1000-1500 ml de una solución de glucosa al 5% durante 5 días, después de lo cual se continúa el tratamiento de L-carnitina a una dosis de 4 gramos al día, administrada por vía oral.
- 10 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en el mismo la L-carnitina y la solución de glucosa se administran dentro de 4 horas de la aparición de los síntomas de infarto agudo de miocardio.
- 15 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en el mismo la sal farmacéuticamente aceptable de L-carnitina se selecciona del grupo constituido por 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, 2-amino-etano-sulfonato de magnesio, metano-sulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato, y trifluoroacetato.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en el mismo la L-carnitina se administra disuelta en 1000-1500 ml de solución de glucosa al 5%.
- 20 5. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque en el mismo la L-carnitina se administra en paralelo con la solución de glucosa, en una sola dosis o en dosis divididas, disuelta en un vehículo adecuado tal como, por ejemplo, agua destilada, solución salina o solución de glucosa.
6. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque en el mismo la L-carnitina para administración oral se encuentra en la forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, elixires, suspensiones o soluciones.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es para comodidad del lector únicamente. No forma parte del documento de la patente europea. Aun cuando se tuvo gran cuidado al reunir las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la Oficina Europea de Patentes (EPO) declina toda responsabilidad a este respecto.

5 Documentos de patente citados en la descripción

- US 4254053 A [0015]
- US 4320145 A [0017]
- WO 2004091602 A [0028]

10 Literatura no de patentes citada en la descripción

- Circulation, vol. 76, 44-51 [0007]
- Circulation, 1994, vol. 89, 68-75 [0008]
- Circulation, 1989, vol. 79, 441-444 [0008]
- Drugs Exp. Clin. Res, 1992, vol. 18 (8), 355-65 [0019]
- 15 • Eur Heart J., June 1989, vol. 10 (6), 502-8 [0020]
- J. Am. Coll. Cardiol, August 1995, vol. 26 (2), 380-7 [0021]
- Am. Heart J., February 2000, vol. 139, S115-9 [0022]
- Lancet, 19 June 1982, vol. 1 (8286), 1419-20 [0023]
- Postgrad Med. J., January 1996, vol. 72 (843), 45-50 [0024]
- 20 • Am. J. Cardiovasc Pathol, 1990, vol. 3 (2), 131-42 [0025]
- Drugs Exptl. Clin. Res., 1984, vol. X (4), 219-223 [0026]
- Clinical aspects of human carnitine deficiency. Pergamon Press, 1986 [0027]
- American Journal of Cardiology, 1996, vol. 78 (4), 476-479 [0029]
- International Journal of Clinical Pharmacology Research, 1997, vol. 17 (4), 143-147 [0030]
- 25 • Int. J. of Pharm., 1986, vol. 33, 201-217 [0038]