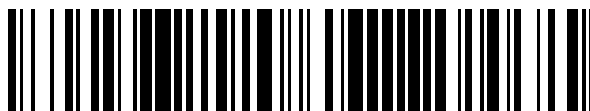


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 647**

51 Int. Cl.:

A61K 31/205 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2011** **E 11709464 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014** **EP 2531189**

54 Título: **Composición de combinación que comprende, como ingrediente activo, L-carnitina o propionil-L-carnitina, para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica**

30 Prioridad:

02.02.2010 EP 10152363

09.04.2010 US 322532 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.08.2014

73 Titular/es:

**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S.P.A. (100.0%)
Viale Shakespeare 47
00144 Rome, IT**

72 Inventor/es:

**VIRMANI, MOHAMED ASHRAF y
KOVERECH, ALEARDO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 487 647 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

Composición de combinación que comprende, como ingrediente activo, L-carnitina o propionil-L-carnitina, para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición de combinación que comprende, como ingredientes activos, L-carnitina o propionil-L-carnitina, o una de sus sales, troxerutina, diosmina y hesperidina, útil para la prevención y/o el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica (CVI).

Antecedentes de la invención

- 10 En los seres humanos, las arterias transportan la sangre rica en oxígeno desde el corazón al resto del cuerpo, y las venas devuelven la sangre pobre en oxígeno al corazón. Cuando las venas de las piernas en los seres humanos no bombean la sangre suficiente de vuelta al corazón, aparece la insuficiencia venosa crónica (CVI). La CVI también se denomina a veces enfermedad venosa crónica, o CVD.

- 15 Los seres humanos tienen tres tipos de venas: las venas superficiales, que están cerca de la piel, las venas profundas, que se encuentran en grupos de músculos, y las venas perforantes, que conectan las venas superficiales con las venas profundas. Las venas profundas conducen a la vena cava, la mayor vena del cuerpo humano, que se dirige directamente al corazón.

- 20 Cuando los seres humanos están en posición de pie, la sangre de las venas de las piernas debe ir en dirección contraria a la gravedad para volver al corazón. Para lograr esto, los músculos de las piernas comprimen las venas profundas de las piernas y pies para ayudar a mover la sangre de nuevo al corazón. Unas aletas unidireccionales, denominadas válvulas, en las venas mantienen a la sangre fluyendo en la dirección correcta. Cuando los músculos de las piernas se relajan, las válvulas dentro de las venas se cierran. Esto evita que la sangre fluya en sentido inverso, volviendo a las piernas. El proceso completo de enviar la sangre de nuevo al corazón se denomina bomba venosa.

- 25 Cuando los seres humanos caminan y los músculos de las piernas están comprimiendo, la bomba venosa funciona bien. Pero cuando el paciente se sienta o se pone en pie, en especial durante largo tiempo, la sangre en las venas de las piernas puede acumularse y aumentar la presión sanguínea venosa. Las venas profundas y las venas perforantes habitualmente son capaces de aguantar cortos periodos de mayor presión. Sin embargo, una posición sentada o de pie mantenida durante largo tiempo puede estirar las paredes de las venas porque son flexibles. En el transcurso del tiempo, en individuos susceptibles, esto puede debilitar las paredes de las venas y dañar las válvulas de las venas, provocando CVI.

- 30 Durante la CVI, los tobillos pueden hincharse y las pantorillas pueden sentirse tensas. Las piernas también pueden sentirse pesadas, cansadas, inquietas o doloridas. El paciente puede sentir dolor cuando anda o al poco rato de estar de pie.

- 35 La CVI puede estar asociada con venas varicosas. Las venas varicosas son venas hinchadas que pueden verse a través de la piel. A menudo tienen un color azul, y ofrecen un aspecto hinchado y retorcido. Las grandes venas varicosas pueden producir cambios en la piel, tales como sarpullidos, enrojecimiento y úlceras.

- 40 La CVI también puede provocar problemas con el hinchamiento de las piernas debido a la presión de la sangre que se acumula en las venas. El sistema linfático también puede producir un fluido, denominado linfa, para compensar la CVI. Entonces, los tejidos de las piernas del ser humano absorben parte de este fluido, que puede aumentar la tendencia de las piernas a hincharse. En casos graves, la CVI y el hinchamiento de las piernas puede provocar la formación de úlceras en las partes inferiores de la pierna.

- A largo plazo, la presión sanguínea que es mayor que la normal dentro de las venas de las piernas provoca CVI. Otras causas de la CVI incluyen la trombosis de venas profundas (DVT) y la flebitis, y ambas causan una presión elevada en las venas obstruyendo el flujo fluido de la sangre a lo largo de las venas.

- 45 La DVT aparece cuando un coágulo de sangre (denominado correctamente trombo) bloquea a la sangre e impide que fluya hacia el corazón, hacia fuera de una vena profunda o perforante. La sangre que trata de pasar a través de las venas bloqueadas puede aumentar la presión sanguínea en la vena que, a su vez, sobrecarga las válvulas. Las válvulas de las venas que no funcionan de modo adecuado se denominan incompetentes, porque están estiradas y ya no funcionan con eficacia, y las válvulas incompetentes contribuyen a la CVI. La DVT es un trastorno potencialmente grave que provoca el hinchamiento de la pierna y requiere atención médica inmediata porque, a veces, los coágulos de sangre en las venas pueden desprenderse y viajar hacia los pulmones. Este trastorno se denomina embolia pulmonar.

- 50 La flebitis aparece cuando una vena superficial o profunda se hincha e inflama. Esta inflamación provoca la formación de un coágulo sanguíneo, que también puede conducir a DVT.

Los factores que aumentan el riesgo de CVI incluyen una historia familiar de venas varicosas, el sobrepeso, el embarazo, no realizar suficiente ejercicio, el tabaquismo y el estar sentado o de pie durante largos periodos de tiempo. Aunque la CVI puede afectar a cualquier persona, la edad y el sexo también pueden ser factores que pueden aumentar la tendencia a desarrollar CVI; las mujeres mayores de 50 años presentan CVI muy a menudo.

- 5 Para los casos leves de CVI, el médico puede recomendar medias de compresión. Las medias de compresión son medias elásticas que comprimen las venas y evitan que el exceso de sangre fluya en dirección inversa. De esta manera, las medias a menudo también pueden ayudar a curar úlceras de la piel y evitar que vuelvan a aparecer. Es posible que el paciente deba llevar medias de compresión a diario durante toda su vida.

- 10 Los casos más graves de CVI pueden tratarse con inyecciones, denominadas escleroterapia, o con procedimientos quirúrgicos. Menos del 10% de los pacientes con CVI requieren cirugía para corregir el problema. Los tratamientos quirúrgicos ablación, denudación venosa, cirugía de bypass, reparación de válvulas, y angioplastia o colocación de un implante de estenosis en una vena.

- 15 Los flavonoides troxerutina, diosmina y hesperidina, también denominados rutinas, oxerutinas o rutósidos, son muy conocidos por los propiedades antioxidantes, además de presentar otras propiedades que afectan al sistema circulatorio, es decir, la sangre y las células endoteliales microvasculares (G.I.O.T. 2009, 35:23-33).

- 20 Muchos estudios epidemiológicos sugieren que estos flavonoides están asociados con la mejora de la circulación y un menor riesgo general de enfermedades cardiovasculares. Los mecanismos que subyacen a estas acciones protectoras incluyen propiedades antitrombóticas, antiisquémicas, antioxidantes y vasorrelajantes. En particular, estos flavonoides tienen acciones que mejoran la circulación mediante la vasodilatación, la disminución de la coagulación de las plaquetas y la prevención de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56 (15), pp. 6185-6205).

- 25 Estos flavonoides también muestran potentes propiedades antiinflamatorias que se cree que son el resultado de la inhibición de la síntesis y las actividades biológicas de diferentes mediadores proinflamatorios, principalmente derivados del ácido araquidónico, prostaglandinas E2, F2, y tromboxano A2. Estos procesos mejoran el tono venoso y el drenaje linfático, y reducen la hiperpermeabilidad capilar protegiendo a la microcirculación de los procesos inflamatorios.

Este efecto también ha sido demostrado en estudios clínicos. El estudio de Belcaro et al. (Angiology, 59, 5S) demostró que estos flavonoides son eficaces para el control y el tratamiento del edema y el aumento en la filtración capilar en la hipertensión venosa y la microangiopatía diabética.

- 30 Otro estudio de Belcaro et al. (Angiology, 1 de marzo, 2008, 59 (1), supl. 7S-13S) también estudia el uso de estos flavonoides para el tratamiento de enfermedades venosas crónicas y las señales y los síntomas de la insuficiencia venosa crónica (CVI), las venas varicosas, y la enfermedad venosa profunda.

- 35 En Rev. Fr. Gynecol. Obstet., 1991, 25 de febrero, 86 (2, pt. 2):209-212, se indica que la troxerutina en mujeres (la mitad en el contexto del síndrome premenstrual y la mitad embarazadas) es útil para el tratamiento de varicosidades vulvales e insuficiencia venosa de las extremidades inferiores.

En Br. J. Surg., 2000, 87, 868-872, se indica que la diosmina tiene acciones antiinflamatorias que desempeñan un papel para proteger los vasos sanguíneos y que contribuye al mantenimiento de una buena circulación de la sangre y mantiene el tono venoso.

- 40 En Farmaco, 40 (11), 709-712, se indica que la hesperidina tiene una acción antioxidante y, junto con la troxerutina y la diosmina, estimula funciones sanas de los vasos.

En el documento US 4255449 se indica que la L-carnitina es útil para aumentar el colesterol HDL y para tratar enfermedades relacionadas con un nivel alto de colesterol.

En el documento WO040916029 se indica que la L-carnitina es útil para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

- 45 En el documento US 5811457 se indica que la propionil-L-carnitina es útil para el tratamiento de la arteriosclerosis obliterante crónica.

En el documento WO 2007045639 se indica que la propionil-L-carnitina es útil para el tratamiento de de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes dializados.

- 50 En el documento US 4343816 se indica que la propionil-L-carnitina es útil para el tratamiento de enfermedades vasculares periféricas.

Además, aunque existen otras publicaciones disponibles en las que se demuestra que los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades de las venas, ninguna de ellas menciona o sugiere el inesperado efecto sinérgico mostrado por la composición de la invención.

Descripción de la invención

Ahora se ha descubierto que una composición de combinación que comprende, como ingredientes activos, L-carnitina o uno de sus derivados (por ejemplo propionil-L-carnitina) o una de sus sales, troxerutina, diosmina y hesperidina, está dotada de un efecto sorprendentemente sinérgico para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de las venas seleccionadas de insuficiencia venosa crónica (CVI) y enfermedad venosa crónica (CVD) o sus complicaciones.

Se han indicado ejemplos de complicaciones o enfermedades de las venas (debido a CVI o CVD) en lo siguiente: hinchamiento e inflamación de las venas en el recto, ano y vulva; hipertensión venosa; aumento de la permeabilidad; edema; daños en los capilares; cambios en la piel; úlceras venosas en las piernas; tobillos hinchados; piernas pesadas; venas varicosas; piernas hinchadas; úlceras; trombosis venosa; flebitis; tromboflebitis; embolia pulmonar; hemorroides.

Por tanto, un objeto de la presente invención es una composición de combinación que comprende, como ingredientes activos, L-carnitina o una de sus sales, troxerutina, diosmina y hesperidina.

Otro objeto de la presente invención es una composición de combinación que comprende, como ingredientes activos, propionil-L-carnitina o una de sus sales, troxerutina, diosmina y hesperidina.

Las composiciones mencionadas anteriormente también pueden comprender otros ingredientes activos útiles para tratar enfermedades de las venas.

Otro objeto de la presente invención es una composición que comprende:

(a) L-carnitina o propionil-L-carnitina, en una dosis de 10 a 3000 mg, siendo las dosis preferidas de 50 mg a 400 mg, y siendo la dosis más preferida de 136 mg;

(b) troxerutina, en una dosis de 900 a 50 mg, siendo las dosis preferidas de 400 mg a 200 mg, y siendo la dosis más preferida de 300 mg;

(c) diosmina, en una dosis de 900 a 50 mg, siendo las dosis preferidas de 400 mg a 200 mg, y siendo la dosis más preferida de 300 mg; y

(d) hesperidina, en una dosis de 10 a 500 mg, siendo las dosis preferidas de 50 mg a 200 mg, y siendo la dosis más preferida de 100 mg.

Otro objeto de la presente invención es la composición mencionada anteriormente, para su uso como anti-insuficiencia venosa crónica y sus complicaciones.

Otro objeto de la presente invención es la composición mencionada anteriormente, para su uso como anti-enfermedad venosa crónica y sus complicaciones.

Otro objeto de la presente invención es el uso de la composición mencionada anteriormente para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica, la enfermedad venosa crónica y sus complicaciones, en el que dichas complicaciones se seleccionan del grupo que comprende: hinchamiento e inflamación de las venas en el recto, ano y vulva; hipertensión venosa; aumento de la permeabilidad; edema; daños en los capilares; cambios en la piel; úlceras venosas en las piernas; tobillos hinchados; piernas pesadas; venas varicosas; piernas hinchadas; úlceras; trombosis venosa; flebitis; tromboflebitis; embolia pulmonar, o hemorroides.

Otro objeto de la presente invención es el uso de la composición mencionada anteriormente para preparar un suplemento dietético para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica, la enfermedad venosa crónica y sus complicaciones.

La composición de la invención también puede comprender coenzimas, sustancias minerales, antioxidantes, vitaminas, agentes anticoagulación y agentes útiles para tratar enfermedades de las venas.

Cuando se mencionan las sales de L-carnitina, esto significa cualquier sal de esta que no produzca efectos tóxicos o secundarios.

Los ejemplos no limitantes de estas 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-aminoetansulfonato, 2-aminoetansulfonato de magnesio, metansulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato, y trifluoroacetato.

Una lista de sales farmacéuticamente aceptables aprobadas por la FDA aparece en la publicación Int. J. of Pharm., 33 (1986), 201-217.

La L-carnitina, la propioni-L-carnitina, la troxerutina, la diosmina y la hesperidina según la presente invención pueden administrarse de una "manera coordinada". Una "manera coordinada" de los compuestos mencionados anteriormente significa, indistintamente, la coadministración, es decir, la suplementación sustancialmente concomitante o secuencial de L-carnitina o propionil-L-carnitina y al menos uno de troxerutina, diosmina, hesperidina, o la administración de una composición que comprende los ingredientes activos mencionados anteriormente en combinación y en una mezcla que opcionalmente comprende también uno o más excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La composición de la presente invención puede administrarse por vía oral, parenteral, intravenosa, tópica y/o transdérmica, en cualquier forma adecuada. Se prefiere la administración oral.

Un ejemplo de una forma de administración es una forma líquida, semilíquida o sólida en sobres, píldoras, viales, ungüento, gel o liposomas.

La L-carnitina y la propionil-L-carnitina son compuestos conocidos y su preparación se describe en el documento US 4.254.053.

La troxerutina, la diosmina y la hesperidina están ampliamente comercializadas y sus n.º CAS son: 7085-55-4; 520-27-4; y 520-26-3, respectivamente.

La composición farmacéutica según la presente invención está compuesta de ingredientes activos que son conocidos por los expertos en la técnica médica y que ya se están utilizando.

Por lo tanto, son muy fáciles de obtener, ya que son productos que han estado en el mercado durante ya largo tiempo y son de la calidad adecuada para la administración a seres humanos.

Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente eficaz puede calcularse inicialmente en ensayos de cultivos celulares o en modelos animales, normalmente ratones o ratas.

También puede utilizarse un modelo animal para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración adecuados. Después, esta información puede utilizarse para determinar las dosis y las vías útiles para la administración a seres humanos.

La dosis eficaz precisa para un sujeto humano dependerá de la gravedad del estado de enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el género del sujeto, la dieta, el momento y la frecuencia de la administración, la combinación de fármacos, las sensibilidades de reacción, y la tolerancia/respuesta a la terapia. Esta cantidad puede ser determinada mediante experimentación rutinaria y está dentro del criterio del médico.

Los siguientes ejemplos ilustran más a fondo la invención.

Ejemplo 1: Reducción del hinchamiento del recto-ano en un modelo de hemorroides inducidas por aceite de crotón en ratas

Se obtuvieron ratas SD macho (6 semanas de edad, aproximadamente 140 g) en Harlan Sprague Dawley y se dejó que se aclimasen durante 1 semana. Las ratas se mantuvieron en una instalación sin patógenos según las directrices de cuidado y uso de animales de laboratorio de the National Research Council of Laboratory Animal. Cada experimento se realizó con ratas agrupadas por edad de 7-8 semanas. El modelo de hemorroides inducido por aceite de crotón en ratas se realizó según el método publicado por Nishiki (Nishiki et al. (1988), Folia Pharmacology Japan, 92:215-225; Nishiki et al. (1988), Folia Pharmacol. Japan, 92:227-240). Brevemente, se aplicó una torunda de algodón con un diámetro de 4 mm empapada con 0,16 ml de inductor (agua desionizada:piridina:éter etílico:aceite de crotón al 6%/éter etílico (1:4:5:10)) al ano de la rata durante 12 segundos. La concentración final de aceite de crotón era del 3%. El edema se desarrollo de forma lineal hasta 7-8 horas después de la aplicación y se mantuvo la gravedad del edema durante más de 24 horas. Veinticuatro horas después, se aisló tejido del recto-ano (una longitud de aproximadamente 10 mm) después de eutanizar a las ratas. Se midió el peso del cuerpo de la rata y del recto-ano. Se calculó el coeficiente del recto-ano (RAC) utilizando la fórmula: peso del recto-ano (mg)/peso corporal (g).

Los compuestos de la invención se administraron por vía oral suspendidos en disolución salina (1 ml) una vez diaria durante cinco días. El último tratamiento con los compuestos de la invención se realizó el día de la inducción del edema con aceite de crotón.

Los compuestos de la invención se administraron solos o en combinación a las siguientes dosis: propionil-L-carnitina o L-carnitina 20 mg/kg; troxerutina, diosmina o hesperidina 30 mg/kg.

Veinticuatro horas después de la inducción de las hemorroides con aceite de crotón se determinó el RAC de las ratas.

Los resultados obtenidos se indican en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

n = 5 ratas por grupo; grados de libertad = 8.

		RAC	SE	P<
1	Solo vehículo	1,28	0,14	-
2	Sin tratamiento	0,97	0,11	- NS frente a 1
3	L-carnitina + troxerutina + diosmina + hesperidina 20 mg/kg + 30 mg/kg + 30 mg/kg + 30 mg/kg	1,33	0,12	- NS frente a 1
4	propionil-L-carnitina + troxerutina + diosmina + hesperidina 20 mg/kg + 30 mg/kg + 30 mg/kg + 30 mg/kg	1,31	0,11	- NS frente a 1
5	aceite de crotón (al 3%)	253	0,18	0,001 frente a 1
6	L-carnitina + troxerutina + diosmina + hesperidina + aceite de crotón	1,34	0,09	- NS frente a 1
				- NS frente a 3
				- NS frente a 4
				- 0,001 frente a 5
				- 0,001 frente a 8
				- 0,001 frente a 9
				- 0,001 frente a 10
				- 0,001 frente a 11
				- 0,001 frente a 12
				- 0,05 frente a 21
7	propionil-L-carnitina + troxerutina + diosmina + hesperidina + aceite de crotón	1,32	0,11	- NS frente a 1
				- NS frente a 3
				- NS frente a 4
				- 0,001 frente a 5
				- 0,001 frente a 8
				- 0,001 frente a 9
				- 0,001 frente a 10
				- 0,001 frente a 11
				- 0,001 frente a 12
				- 0,05 frente a 21
8	troxerutina + aceite de crotón	2,11	0,19	0,05 frente a 1
9	diosmina + aceite de crotón	2,02	0,18	0,05 frente a 1
10	hesperidina + aceite de crotón	2,07	0,20	0,05 frente a 1
11	L-carnitina + aceite de crotón	1,99	0,18	0,05 frente a 1
12	propionil-L-carnitina + aceite de crotón	1,96	0,16	0,05 frente a 1

n = 5 ratas por grupo; grados de libertad = 8.

		RAC	SE	P<
13	troxerutina + diosmina + aceite de crotón	2,00	0,20	0,05 frente a 1
14	troxerutina + hesperidina + aceite de crotón	1,99	0,18	0,05 frente a 1
15	troxerutina + L-carnitina + aceite de crotón	1,91	0,17	0,05 frente a 1
16	troxerutina + propionil-L-carnitina + aceite de crotón	1,89	0,17	0,05 frente a 1
17	diosmina + hesperidina + aceite de crotón	2,01	0,21	0,05 frente a 1
18	diosmina + L-carnitina + aceite de crotón	1,87	0,15	0,05 frente a 1
19	diosmina + propionil-L-carnitina	1,83	0,13	0,05 frente a 1
20	hesperidina + L-carnitina + aceite de crotón	1,84	0,14	0,05 frente a 1
20	hesperidina + propionil-L-carnitina + aceite de crotón	1,84	0,13	0,05 frente a 1
21	troxerutina + hesperidina + diosmina + aceite de crotón	1,65	0,14	NS frente a 1 - 0,05 frente a 5

Los resultados indicados en la tabla 1 demuestran que cuando se utilizan las composiciones de la invención se obtienen resultados estadísticamente significativos más activos (con respecto al uso de un único componente).

- 5 De hecho, los resultados indicados en la tabla 1 demuestran que las composiciones de la invención inhiben completamente el hinchamiento del recto-ano inducido por aceite de crotón.

Ejemplo 2: Efecto relajante sobre anillos aórticos de los compuestos ensayados

El objetivo de este estudio es investigar los efectos de vasorrelajación de las composiciones de la invención utilizando aorta aislada de ratas espontáneamente hipertensas.

Materiales y métodos

- 10 Los compuestos ensayados se utilizaron a una concentración expresada como concentración final en la cámara del órgano.

Animales

- 15 Ratas macho espontáneamente hipertensas (SHR) de 10-12 semanas de edad, que pesan 250-300 g, se alojaron a 24 ± 2 °C con una humedad relativa del $60 \pm 20\%$, con un ciclo de luz-oscuridad de 12 h. Las ratas tuvieron acceso sin restricciones a una dieta de pienso convencional y agua. Todos los experimentos se realizaron según las directrices para el tratamiento ético de animales de la Unión Europea. Las ratas se sacrificaron mediante dislocación cervical y las aortas se cortaron con rapidez.

Preparación de anillos aórticos

- 20 La aorta torácica descendente se colocó en una disolución de Krebs-Henseleit modificada (PSS) que contiene (mM): NaCl 118, KC1 4,75, NaHCO₃ 25, MgSO₄ 1,2, CaCl₂ 1,8, KH₂PO₄ 1,2, y glucosa 11.

- 25 Después de eliminar el exceso de grasa y tejido conectivo, las aortas se cortaron en anillos de 2-3 mm. Los anillos aórticos se montaron con una tensión basal de 2 g en 20 ml de baño de órganos que contenía PSS y se fijaron a un transductor isométrico (Harvard UF-1); la señal se registró con un sistema de adquisición de datos Powerlab (AD-Instruments). El baño de tejidos se mantuvo a 37 °C y se burbujeó con una mezcla de gas de O₂ al 95% y CO₂ al 5%.

Efecto relajante de los compuestos ensayados

Se evaluó el efecto relajante de los compuestos ensayados añadiendo el compuesto a los anillos aórticos precontraídos por fenilefrina (1 micromolar).

- 30 Después de contraer las aortas con fenilefrina y cuando se alcanzó la respuesta contráctil, el compuesto de ensayo se añadió al baño. Todos los resultados se expresaron como un porcentaje de la contracción máxima de las respuestas inducidas por fenilefrina.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como porcentajes a partir del nivel de precontracción inicial.

5 Se calculó la significancia sobre las medias de los valores de contracción reales $\pm$ SE (n = 8 preparaciones de aorta por grupo). Se estudiaron ocho preparaciones a partir de una única aorta. Se empleó el ensayo de la t de Student como ensayo de comparación para el análisis estadístico.

Se consideró que unos valores de $p < 0,05$ representan una diferencia significativa.

Los resultados obtenidos se indican en la siguiente tabla 2.

Tabla 2

	TRATAMIENTO	% DE RELAJACIÓN	P<
1	disolución salina	0	-
2	L-carnitina + troxerutina + hesperidina + diosmina (100 micromolar + 100 micromolar + 100 micromolar + 100 micromolar)	52	- 0,001 frente a 1
			- 0,01 frente a 4
			- 0,01 frente a 5
			- 0,01 frente a 6
			- 0,05 frente a 7
			- 0,05 frente a 8
			- 0,05 frente a 18
3	propionil-L-carnitina + troxerutina + hesperidina + diosmina (100 micromolar + 100 micromolar + 100 micromolar + 100 micromolar)	53	- 0,001 frente a 1
			- 0,01 frente a 4
			- 0,01 frente a 5
			- 0,01 frente a 6
			- 0,05 frente a 7
			- 0,05 frente a 8
			- 0,05 frente a 18
4	troxerutina (100 micromolar)	10	0,05 frente a 1
5	diosmina (100 micromolar)	10	0,05 frente a 1
6	hesperidina (100 micromolar)	9	0,05 frente a 1
7	L-carnitina (100 micromolar)	25	0,01 frente a 1
8	propionil-L-carnitina (100 micromolar)	28	0,01 frente a 1
9	troxerutina + diosmina	12	0,05 frente a 1
10	troxerutina + hesperidina	13	0,05 frente a 1
11	troxerutina + L-carnitina	27	0,01 frente a 1
12	troxerutina + propionil-L-carnitina	29	0,01 frente a 1
13	diosmina + hesperidina	14	0,05 frente a 1
14	diosmina + L-carnitina	26	0,01 frente a 1
15	diosmina + propionil-L-carnitina	28	0,01 frente a 1

	TRATAMIENTO	% DE RELAJACIÓN	P<
16	hesperidina + L-carnitina	26	0,01 frente a 1
17	hesperidina + propionil-L-carnitina	29	0,01 frente a 1
18	troxerutina + hesperidina + diosmina	35	0,001 frente a 1

Los resultados indicados en la tabla 2 demuestran que la adición de las composiciones de la invención a anillos aórticos precontraídos con fenilefrina provocan una relajación dependiente del endotelio que es más activa desde el punto estadísticamente significativo con respecto a los componentes individuales.

5 A continuación se indican algunos ejemplos no limitantes de las composiciones de la invención.

Composición 1

	- Tartrato de L-carnitina	200 mg
	Equivalente a L-carnitina	136 mg
	- Troxerutina NEC®	700 mg
10	Comprende troxerutina	300 mg
	- Diosmina	300 mg
	- Hesperidina al 98%	100 mg
	Equivalente a hesperidina	98 mg

Composición 2

15	- Tartrato de propionil-L-carnitina	250 mg
	Equivalente a propionil-L-carnitina	136 mg
	- Troxerutina NEC®	700 mg
	Comprende troxerutina	300 mg
	- Diosmina	300 mg
20	- Hesperidina al 98%	100 mg
	Equivalente a hesperidina	98 mg

Composición 3

	- Fumarato de L-carnitina	200 mg
	Equivalente a L-carnitina	136 mg
25	- Troxerutina NEC®	700 mg
	Comprende troxerutina	300 mg
	- Diosmina	300 mg
	- Hesperidina al 98%	100 mg
	Equivalente a hesperidina	98 mg

30 Composición 4

	- Fumarato de propionil-L-carnitina	250 mg
	Equivalente a propionil-L-carnitina	136 mg
	- Troxerutina NEC®	700 mg

ES 2 487 647 T3

Comprende troxerutina	300 mg
- Diosmina	300 mg
- Hesperidina al 98%	100 mg
Equivalente a hesperidina	98 mg

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición de combinación que comprende, como ingredientes activos, L-carnitina o propionil-L-carnitina, o una de sus sales, troxerutina, diosmina, hesperidina, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 2.- La composición de combinación de la reivindicación 1, que comprende:
 - L-carnitina o propionil-L-carnitina, en una dosis de 10 a 3000 mg, siendo las dosis preferidas de 50 mg a 400 mg, y siendo la dosis más preferida de 136 mg;
 - troxerutina, en una dosis de 900 a 50 mg, siendo las dosis preferidas de 400 mg a 200 mg, y siendo la dosis más preferida de 300 mg;
 - 10 - diosmina, en una dosis de 900 a 50 mg, siendo las dosis preferidas de 400 mg a 200 mg, y siendo la dosis más preferida de 300 mg; y
 - hesperidina, en una dosis de 10 a 500 mg, siendo las dosis preferidas de 50 mg a 200 mg, y siendo la dosis más preferida de 100 mg.
- 3.- La composición de combinación de la reivindicación 1, como un suplemento dietético.
- 15 4.- La composición de combinación de la reivindicación 1, como un medicamento.
- 5.- La composición de combinación de la reivindicación 1, que comprende además coenzimas, sustancias minerales, antioxidantes, vitaminas, agentes anticoagulación y agentes útiles para tratar enfermedades de las venas.
- 6.- La composición de combinación de la reivindicación 1 o 2, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades de las venas.
- 20 7.- El uso de una composición de combinación que comprende, como ingredientes activos, L-carnitina o propionil-L-carnitina, o una de sus sales, troxerutina, diosmina y hesperidina, para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades de las venas.
- 8.- El uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad de las venas se selecciona del grupo que consiste en: insuficiencia venosa crónica, enfermedad venosa crónica y sus complicaciones.
- 25 9.- El uso según la reivindicación 8, en el que dicha complicación se selecciona del grupo que consiste en: hinchamiento e inflamación de las venas en el recto, ano y vulva; hipertensión venosa; aumento de la permeabilidad; edema; daños en los capilares; cambios en la piel; úlceras venosas en las piernas; tobillos hinchados; piernas pesadas; venas varicosas; piernas hinchadas; úlceras; trombosis venosa; flebitis; tromboflebitis; embolia pulmonar, o hemorroides.
- 30 10.- El uso según la reivindicación 7, en el que la sal de la L-carnitina o propionil-L-carnitina se selecciona del 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, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, fosfato de glucosa, tartrato y tartrato ácido, glicerofosfato, mucato, tartrato de magnesio, 2-aminoetansulfonato, 2-aminoetansulfonato de magnesio, metansulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato, o trifluoroacetato.
- 35 11.- El uso según la reivindicación 7, para la administración oral, parenteral, intravenosa, tópica y/o transdérmica.
- 12.- El uso según la reivindicación 7, para la administración oral.