

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 386**

51 Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61P 39/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2014 PCT/CN2014/075896**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO14180248**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2014 E 14794100 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2995307**

54 Título: **Composición farmacéutica oral para aumentar la tolerancia a la hipoxia**

30 Prioridad:

06.05.2013 CN 201310161769

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

24.04.2019

73 Titular/es:

**CHANGZHOU HI-TECH DISTRICT MULTIPLE
DIMENSION INDUSTRY TECHNOLOGY
INSTITUTE CO., LTD. (100.0%)
17F-1704 Jiaxin Bldg A 18 Hengshan Rd New
District Changzhou
Jiangsu 213022, CN**

72 Inventor/es:

**XIE, HEBING;
LI, QINGYI;
GU, SHUHUA y
LV, WEIHONG**

74 Agente/Representante:

MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia

ES 2 710 386 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 farmacéutica oral para aumentar la tolerancia a la hipoxia

5

Campo de la técnica

10 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas y, en particular, se refiere a una composición farmacéutica oral para uso en el tratamiento de manifestaciones clínicas de hipoxia.

Estado de la técnica

15

20 La hipoxia se refiere a un proceso patológico en el que se producen cambios anormales en el metabolismo, las funciones y las estructuras morfológicas de un tejido debido a un suministro de oxígeno inadecuado o una disfunción en el uso de oxígeno. La hipoxia consta de 4 tipos, a saber, hipoxia hipotónica, hipoxia hemica, hipoxia circulatoria e hipoxia histógena, en la que la hipoxia hemica y la hipoxia histógena son hipoxia toxoxidativa, mientras que la hipoxia hipotónica y la hipoxia circulatoria son causadas por un suministro inadecuado de oxígeno.

25 La hipoxia genera una gran cantidad de radicales libres que dañan la estabilidad de la membrana mitocondrial, dañan las funciones y estructuras de los tejidos corporales y causan disfunciones del metabolismo energético, con una manifestación clínica como una manifestación de hipoxia normal que incluye, entre otros, mareos, encefalalgia, tinnitus, visión débil, astenia de las extremidades, menor rendimiento en el ejercicio, lentitud de pensamiento, deterioro de la memoria, náuseas, vómito, palpitations, braquipnea, taquipnea y latidos cardíacos rápidos pero débiles, o como enfermedades graves que incluyen, entre otras, infarto de miocardio, angina de pecho, neumonedema, encefaledema, estado de choque, insuficiencia respiratoria, apoplejía cerebral, lesión del nervio óptico y lesiones de los nervios craneales.

35 Los medicamentos para aumentar la tolerancia a la hipoxia que se usan principalmente en la atención médica son diuréticos como la acetazolamida y agentes hormonales adrenocorticales como la dexametasona y la aminofilina. Sin embargo, estos medicamentos no son adecuados para la administración a largo plazo debido a que tiene un efecto tóxico secundario. Por ejemplo, la administración a largo plazo de acetazolamida tiende a causar efectos adversos como el trastorno de electrolitos en el cuerpo. Además, las preparaciones de medicina tradicional china (MTC por sus siglas en inglés de *Traditional Chinese Medicine*) que comprenden *rhodiola rosea* se utilizan generalmente en la profilaxis y el tratamiento de la hipoxia. Estas formulaciones de liberación sostenida de TCM facilitan la mejora de la adaptabilidad del cuerpo a la hipoxia y la reducción de la respuesta al estrés, a fin de aumentar la tolerancia a la hipoxia. Sin embargo, estas TCM surten efecto lentamente y proporcionan un efecto limitado. La patente china con el número de solicitud 200310104871-X desvela que la L-carnitina presenta una profilaxis y un tratamiento efectivos del mal de altura. Sin embargo, no ha habido ningún informe sobre su aplicación clínica hasta el momento.

45 La patente US 2009/0012096 A1 describe una composición farmacéutica para reducir el área del infarto de miocardio y su uso, cuya composición puede comprender L-carnitina y trimetazidina (TMZ).

50 El documento de patente WO 97/00678 A1 describe métodos relacionados con el tratamiento y aislamiento de compuestos para el tratamiento de afecciones isquémicas, en los que se pueden usar análogos estructurales de TMZ para el tratamiento.

55 *U. Panjwani et al., Wilderness and Environmental Medicine, 2007*, volumen 18, páginas 169 a 176, describe un efecto de la suplementación con L-carnitina sobre el ejercicio de resistencia en condiciones normobáricas / normóxicas e hipobáricas / hipóxicas.

60 *L. Demaison et al., A Symposium: Management of Myocardial Ischemia*, desvela que TMZ tiene una influencia in vitro en la función mitocondrial del corazón.

Aparentemente, todavía se necesita un medicamento que sea adecuado para su administración a largo plazo, para la combinación de profilaxis y tratamiento, y para el aumento efectivo de la tolerancia a la hipoxia, sin que se presenten efectos adversos evidentes.

65

Resumen de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica oral para su uso en el tratamiento de manifestaciones clínicas de hipoxia, cuya composición sea clínicamente conveniente, administrable por vía oral y capaz de aumentar efectivamente la tolerancia a la hipoxia, la composición farmacéutica que comprende el principio activo L-carnitina o un derivado del mismo seleccionado entre acetil-L-carnitina y propionil-L-carnitina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, el principio activo trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un material auxiliar farmacéuticamente aceptable, y 66-4000:1 es la relación en peso de L-carnitina o un derivado de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La manifestación clínica de la hipoxia incluye mareos, encefalalgia, tinnitus, visión tenue, astenia de las extremidades, menor rendimiento en el ejercicio, lentitud del pensamiento, deterioro de la memoria, náuseas, vómito, palpitaciones, brachipnea, taquipnea y latidos cardíacos rápidos pero débiles, neumonodema, encefaledema, apoplejía cerebral, estados de choque, insuficiencia respiratoria, lesión del nervio óptico y lesiones de los nervios craneales.

Durante extensos experimentos con animales, los investigadores de la presente invención encontraron inesperadamente que la trimetazidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y L-carnitina o sus derivados o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden combinar en una proporción predeterminada en la administración o en una composición, pudiéndose aumentar la saturación del oxígeno en la sangre de ratas hipóxicas y prolongando así el período de supervivencia de ratones en condiciones hipóxicas.

Los investigadores de la presente invención prepararon formulaciones farmacéuticas orales, como pastillas orales, gránulos y líquido oral, con trimetazidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, L-carnitina o sus derivado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un material auxiliar específico farmacéuticamente aceptable con un peso predeterminado proporción.

La hipoxia se refiere a una condición patológica en la que se producen cambios anormales en el metabolismo, las funciones y las estructuras morfológicas de un tejido debido a un suministro de oxígeno inadecuado o una disfunción en el uso de oxígeno. En la presente invención, hipoxia se refiere particularmente a una afección patológica en la que se producen cambios anormales en el metabolismo, las funciones y las estructuras morfológicas de un tejido debido a un suministro inadecuado de oxígeno.

En la presente invención, la manifestación clínica de la hipoxia incluye una manifestación de hipoxia normal que incluye, entre otras, mareos, encefalalgia, tinnitus, visión tenue, astenia de las extremidades, menor rendimiento en el ejercicio, lentitud del pensamiento, deterioro de la memoria, náusea, vómito, palpitación, brachipnea, taquipnea y latidos cardíacos rápidos pero débiles, neumonodema, encefaledema, apoplejía cerebral, estados de choque, insuficiencia respiratoria, lesión del nervio óptico y lesiones de los nervios craneales.

En la presente invención, el aumento de la tolerancia a la hipoxia se refiere a la profilaxis y el tratamiento de los síntomas y enfermedades con manifestación clínica de hipoxia, y en particular se refiere a la profilaxis y el tratamiento de la manifestación de hipoxia normal, que incluyen, entre otros, mareos, encefalalgia, tinnitus, visión débil, extremidades astenia, menor rendimiento en el ejercicio, lentitud de pensamiento, deterioro de la memoria, náuseas, vómito, palpitaciones, braquipnea, taquipnea y latidos cardíacos rápidos pero débiles.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica oral para uso en el tratamiento de manifestaciones clínicas de hipoxia, la composición farmacéutica que comprende el principio activo L-carnitina o un derivado de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el principio activo trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un material auxiliar de una sustancia farmacéuticamente aceptable, y 66-4000:1, preferiblemente 100:1 es la relación en peso de L-carnitina o un derivado de la misma o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y trimetazidina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la composición farmacéutica oral para uso de acuerdo con la presente invención, la L-carnitina o un derivado de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se selecciona de L-carnitina, acetil-L-carnitina, propionil-L-carnitina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, y siendo preferiblemente L-carnitina; las sales farmacéuticamente aceptables de trimetazidina, L-carnitina o sus derivados comprenden sus sales formadas con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido trifluoroacético, ácido pantoténico, ácido metano sulfónico y ácido p-tolueno sulfónico.

Un ejemplo particularmente preferido de la composición farmacéutica oral para uso de acuerdo con la presente invención es una pastilla que comprende el principio activo L-carnitina o un derivado de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el principio activo trimetazidina o una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma, y un material auxiliar farmacéuticamente aceptable y 100: 1 es la relación en peso de L-carnitina o derivado de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 Un ejemplo particularmente preferido de la composición farmacéutica oral para uso de acuerdo con la presente invención es un gránulo que comprende el principio activo L-carnitina o un derivado de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el principio activo trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un material auxiliar farmacéuticamente aceptable y 100:1 es la relación en peso de L-carnitina o derivado de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 Un ejemplo particularmente preferido de la composición farmacéutica oral para uso de acuerdo con la presente invención es un líquido oral que comprende el principio activo L-carnitina o un derivado de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el principio activo trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un auxiliar farmacéuticamente aceptable material, y 100: 1 es la relación en peso de L-carnitina o un derivado de la misma o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y su trimetazidina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 La composición farmacéutica oral para uso de acuerdo con la presente invención es una formulación para administración oral, que incluye gránulos, pastillas, cápsulas, líquido oral, preferiblemente pastillas, gránulos y líquido oral. La composición farmacéutica oral también puede utilizar envase combinado.

25 Realizaciones

Los siguientes ejemplos se proporcionan para explicar con más detalle la presente invención solamente y no pretenden limitar el alcance de la invención.

30 **Ejemplo 1:** Observación de la influencia de la administración oral de diferentes combinaciones de dosificación de L-carnitina + trimetazidina a ratones hipóxicos en presión normal

35 clorhidrato de trimetazidina: 0,15; 0,75; 1,5; 3; 6 y 9 mg / kg, equivalente a la dosis diaria en humanos de 1, 5; 10; 20; 40 y 60 mg;

L-carnitina: 600 mg / kg, equivalente a la dosis diaria humana de 4 g;

40 Se seleccionan 70 ratones macho, cada uno de un peso de 20 ± 2 g. Los ratones se dividen en 10 grupos al azar según el peso, 10 para cada grupo, y se les administra por vía oral en una dosis de 20 ml / kg, mientras que el grupo de control recibe solución salina isovolumétrica normal, ambos una vez al día durante 7 días consecutivos. Una hora después de la administración final, cada grupo de ratones se coloca en frascos de boca ancha de un volumen de 160 ml, en los que se agregaron previamente 5 g de cal sodada.

45 Se coloca un ratón en una botella y su tapa se sella con vaselina. Se toma la muerte de los ratones como índice, se registra el tiempo de supervivencia de los ratones y se toma una extensión del tiempo de supervivencia del 20% o más como efecto significativo. Para ver los resultados se ruega consultar la tabla 1.

50 Tabla 1: Comparación del tiempo de supervivencia bajo presión normal en una condición hipóxica

(n = 10, X ± S)			
Grupo / Dosis (mg / kg)	Tiempo de supervivencia (min)	Tiempo de supervivencia extendido (%)	
Grupo de control	21,5±5,6	-	
L-carnitina 600 + clorhidrato de trimetazidina 0,15	29,0±2,1	34,9	
L-carnitina 600 + clorhidrato de trimetazidina 0,75	29,5±2,9	37,2	
L-carnitina 600 + clorhidrato de trimetazidina 1,5	30,4±3,3**	41,4	
L-carnitina 600 + clorhidrato de trimetazidina 3	31,8±1,4*	47,9	

(n = 10, X ± S)		
Grupo / Dosis (mg / kg)	Tiempo de supervivencia (min)	Tiempo de supervivencia extendido (%)
L-carnitina 600 + clorhidrato de trimetazidina 6	35,4±4,5**	64,7
L-carnitina 600 + clorhidrato de trimetazidina 9	35,0±5,7**	62,8

Observaciones: en comparación con el grupo control, * P <0,05 ** P <0,01.

5 Los resultados muestran que: la composición de L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina (66-40000:1) puede extender el tiempo de supervivencia de los ratones en hipoxia y una relación de peso más baja presenta un efecto más significativo. El efecto más significativo se logra cuando la relación en peso de L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina es de 100:1.

10 **Ejemplo 2:** Comparación de 600 mg / kg de L-carnitina + clorhidrato de trimetazidina 6 mg / kg y la administración intragástrica separada en ratones en hipoxia bajo presión atmosférica

15 Se seleccionan 40 ratones macho, cada uno de un peso de 20 ± 2 g. Los ratones se dividen en 4 grupos al azar según el peso, 10 para cada grupo, y se les administra por vía intragástrica una dosis de 20 ml / kg, mientras que el grupo de control recibe solución salina isovolumétrica normal, ambos una vez al día durante 7 días consecutivos. Una hora después de la administración final, cada grupo de ratones se coloca en frascos de boca ancha de un volumen de 160 ml, en los que se agregaron previamente 5 g de cal sodada. Se coloca un ratón en una botella y su tapa se sella con vaselina. Se toma la muerte de los ratones como índice y se registra el tiempo de supervivencia de los ratones. Para ver los resultados se ruega consultar la tabla 2.

20

Tabla 2: Comparación del tiempo de supervivencia bajo presión normal en una condición hipóxica

(n = 10, X±S)		
Grupo / Dosis (mg / kg)	Tiempo de supervivencia (min)	Tiempo de supervivencia extendido (%)
Grupo de control	21,5±5,6	-
clorhidrato de trimetazidina 6	26,0±5,2*	20,9
L-carnitina 600	28,6±4,8*	33,0
Clorhidrato de trimetazidina 6+ L- carnitina 600	36,0±7,1**	67,5

Observaciones: en comparación con el grupo control, * P <0,05 ** P <0,01.

25

Los resultados muestran que: en comparación con el uso separado de L-carnitina o clorhidrato de trimetazidina, la composición extiende significativamente el tiempo de supervivencia de los ratones (P <0,01) La combinación de los dos medicamentos proporciona un efecto sinérgico. Por lo tanto, muestra que la preparación del compuesto es mejor que la preparación individual.

30

35 **Ejemplo 3:** Observación de la influencia de la administración de diferentes combinaciones de dosis de L-carnitina + trimetazidina en ratas hipóxicas en presión normal

clorhidrato de trimetazidina: 2, 4 y 6 mg / kg, equivalente a la dosis diaria en humanos de aproximadamente 20, 40 y 60 mg;

40 L-carnitina: 200, 400 y 600 mg / kg, equivalente a una dosis diaria en humanos de aproximadamente 2, 4 y 6 g;

Se seleccionan 70 ratas *wister*, cada una de un peso de 150 g~190g. Las ratas se dividen en 7 grupos al azar: grupo de control normóxico: criado y recogido en un área llana; grupo de hipoxia aguda: los animales

se colocan en una cabina de oxígeno a baja presión con una presión parcial de oxígeno en la cabina de 11,01 Kpa (equivalente a la presión parcial de oxígeno a 5000 m sobre el nivel del mar). En la hipoxia por descompresión durante 3 días, los animales se colocan en una cabina con oxígeno a baja presión que tiene una presión parcial de oxígeno en la cabina de 13,25 Kpa (equivalente a aproximadamente la presión parcial de oxígeno a 4000 m sobre el nivel del mar) para el muestreo [Yue ZHENG, Yang JI, *Animal Models Commonly Used in Researches for Increasing Hypoxia Tolerance and Medicines for Increasing Hypoxia Tolerance*, *Pharm J Chin PLA*, 2010, 26(2):170-173]; grupo de administración: administración intragástrica en una dosis de 20 ml / kg durante siete días desde cuatro días antes de ingresar a la cabina de oxígeno a baja presión. Recolección de datos y muestras en una cabina de oxígeno a baja presión que tiene una presión parcial de oxígeno en la cabina a 13,25 Kpa (equivalente a aproximadamente la presión parcial de oxígeno a 4000 m sobre el nivel del mar). Todos los animales comen y beben holgadamente.

Medición hemodinámica: en el momento correspondiente, los catéteres cardíacos se insertan en la arteria pulmonar a través de la vena yugular externa derecha y en la aorta y el ventrículo izquierdo a través de la arteria carótida común izquierda de cada grupo de animales; se utiliza un aparato de registro de fisiología de cuatro canales para registrar la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial pulmonar (PAP), la presión aórtica sistólica (SAP), la presión aórtica diastólica (DAP), la presión sistólica del ventrículo izquierdo (LVSP), la presión diastólica del ventrículo izquierdo (LVEDP), y la tasa de aumento máxima de la presión del ventrículo izquierdo (+ dp / dtmax). Para ver los resultados se ruega consultar la tabla 3.

Tabla 3: Influencia de diferentes combinaciones de dosificación de L-carnitina y trimetazidina en el índice hematológico de ratas en estado de hipoxia meseta simulada (n = 10, X±S)

Grupo / Dosis (mg / kg)	PAP (Kpa)	SAP (Kpa)	DAP (Kpa)	LVSP (Kpa)	+ dp / dt _{max} (KPa)	HR (calor / min)
Grupo de control normóxico	3,5 ± 0,6	15,8±1,6	10,5 ± 2,8	16,9 ± 1,6	664±83	360±40
Grupo de hipoxia aguda	5,3 ± 0,7	22,9±3,7	15,6 ± 3,2	25,5 ± 3,0	695±72	377±50
L-carnitina 200 + clorhidrato de trimetazidina 4	4,7 ± 0,8*	19,7 ± 2,3*	13,6 ± 3,5*	21,9 ± 2,8*	623 ± 77*	375±52
L-carnitina 400 + clorhidrato de trimetazidina 4	4,2 ± 0,7**	18,2 ± 2,5**	12,5 ± 2,6**	20,1 ± 2,5**	561 ± 43**	370±45
L-carnitina 600 + clorhidrato de trimetazidina 4	3,9 ± 0,5**	17,5 ± 1,9**	11,2 ± 2,4**	18,5 ± 1,8**	517 ± 60**	368±48
L-carnitina 600 + clorhidrato de trimetazidina 6	3,6 ± 0,5**	16,1 ± 3,4**	10,8 ± 2,1**	17,2 ± 1,9**	494 ± 54**	365±50
L-carnitina 600 + clorhidrato de trimetazidina 2	5,1 ± 0,6*	20,9 ± 3,5*	14,3 ± 3,1*	23,2 ± 3,2*	657 ± 75*	375±58
Observaciones: en comparación con el grupo de hipoxia aguda, * P <0,05 ** P <0,01.						

Análisis de gases en sangre: recogida de 1 ml de sangre de la aorta; anticoagulación con heparina; medición del índice de gases en sangre incluyendo, entre otros, la presión parcial de oxígeno en la sangre PaO₂ y saturación de oxígeno SaO₂. Para ver los resultados se ruega consultar la tabla 4.

Tabla 4: Influencia de diferentes combinaciones de dosificación de L-carnitina y trimetazidina en el análisis de gases en sangre de ratas en estado de hipoxia meseta simulada (n = 10, X±S)

Grupo / Dosis (mg / kg)	PaO ₂ (Kpa)	SaO ₂ (%)
Grupo de control normóxico	12,2±2,4	91,4±6,3
Grupo de hipoxia aguda	5,5±1,5	63,7±13,8
L-carnitina 200 + clorhidrato de trimetazidina 4	6,9±1,9**	72,5±13,2**

Grupo / Dosis (mg / kg)	PaO ₂ (Kpa)	SaO ₂ (%)
L-carnitina 400 + clorhidrato de trimetazidina 4	8,2±2,0**	83,6±10,1**
L-carnitina 600 + clorhidrato de trimetazidina 4	8,1±1,5**	78,9±16,5**
L-carnitina 600 + clorhidrato de trimetazidina 6	9,8±2,5**	90,7±14,8**
L-carnitina 600 + clorhidrato de trimetazidina 2	6,3±1,5**	70,4±11,6**
Observaciones: en comparación con el grupo de hipoxia aguda, ** P <0,01.		

Los resultados muestran que:

5

De acuerdo con la tabla 3, todos los grupos de administración pueden aumentar significativamente los índices hemodinámicos, lo que demuestra que tiene el efecto de aumentar la tolerancia a la hipoxia, y el efecto de la combinación de L-carnitina 600 mg / kg y clorhidrato de trimetazidina 6 mg / kg es el más cercano a La del grupo control normóxico.

10

De acuerdo con la tabla 4, cada grupo de administración puede aumentar significativamente la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial y la saturación de oxígeno de ratas hipóxicas (P <0,01), lo que muestra que la composición de acuerdo con la presente invención puede aumentar la fuerza de unión de la hemoglobina y el oxígeno, capacidad de transporte de oxígeno y tolerancia a la hipoxia. El efecto de la combinación de 600 mg / kg de L-carnitina y 6 mg / kg de clorhidrato de trimetazidina es el más cercano al del grupo de control normóxico.

15

Ejemplo 4: Estudio de selección de material auxiliar de pastillas normales.

20

Sobre la base de las propiedades fisicoquímicas de la L-carnitina y las características de la forma de dosificación, es decir, la L-carnitina es un cristal escamoso y extremadamente fácil de absorber la humedad, se debe adoptar un material auxiliar de liberación sostenida que tenga resistencia a la absorción de la humedad. Los inventores seleccionaron materiales auxiliares que incluyen, entre otros, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, polivinilpirrolidona reticulada y polvo de talco a través de una gran cantidad de experimentos farmacéuticos, entre los cuales la celulosa microcristalina y el carbonato de calcio son excipientes, la polivinilpirrolidona reticulada es un desintegrante y el polvo de talco se puede utilizar como material de base para aumentar la formabilidad de los gránulos y las pastillas y como lubricante para evitar que se adhieran y resquebrajen durante el proceso de formación de pastillas.

25

30

La celulosa microcristalina y el carbonato de calcio son excipientes preferidos y su relación en peso determina directamente la compresibilidad de los comprimidos. Los inventores, al observar el proceso de desarrollo de la formulación real, basado en una proporción fija de ingredientes activos y otros materiales auxiliares, estudiaron cuidadosamente las diferencias en la formabilidad de los gránulos / formabilidad de las pastillas cuando los materiales auxiliares clave, la celulosa microcristalina y el carbonato de calcio están en diferentes proporciones y finalmente se determinó rango de proporciones de celulosa microcristalina y carbonato de calcio. Para ver los resultados se ruega consultar la tabla 5.

35

40

Tabla 5: Tabla de estudio de formabilidad de diferentes proporciones de celulosa microcristalina y carbonato de calcio

Celulosa microcristalina: carbonato de calcio.	Formabilidad del gránulo	Formabilidad de la tableta
5:1	Partículas sueltas que se pueden tamizar a través de una malla fácilmente después del secado; mucho polvo fino del 20%~30% de la cantidad total	Hay formación de pastilla, pero se produce adherencia y resquebrajamiento muy fácilmente; requisito estricto de humedad ambiental inferior al 50%.

Celulosa microcristalina: carbonato de calcio.	Formabilidad del gránulo	Formabilidad de la tableta
2:1	Partículas sueltas que se pueden tamizar a través de la malla fácilmente después del secado; mucho polvo fino del 15%~20% de la cantidad total	Hay formación de pastilla, pero se produce adherencia y resquebrajamiento muy fácilmente; requisito estricto de humedad ambiental inferior al 50%.
1:1	Partículas sueltas que se puede tamizar a través de la malla fácilmente después del secado; tamaño adecuado con menos polvo fino del 2%.~6% de la cantidad total	Hay formación de pastilla sin adherencia ni resquebrajamiento; no hay necesidad de humedad ambiental inferior al 50%.
1:2	Aglomerado de partículas que se puede tamizar a través de la malla después del secado; tamaño adecuado con menos polvo fino del 5%~10%	Hay formación de pastilla sin adherencia ni resquebrajamiento; requisito estricto de humedad ambiental inferior al 50%.
1:5	Aglomerado de partículas que difícilmente se puede tamizar a través de la malla después del secado; mucho polvo fino de más del 20% de la cantidad total.	Hay formación de pastilla con adherencia o resquebrajamiento; hay necesidad de humedad ambiental inferior al 50%.

5 Los resultados muestran que las pastillas se pueden formar cuando la relación en peso de celulosa microcristalina y carbonato de calcio está entre 5:1 y 1:5, pero la relación en peso de celulosa microcristalina y carbonato de calcio es preferiblemente 1:1 con el fin de facilitar el control.

Ejemplo 5: Estudio de selección de material auxiliar de gránulos.

10 Sobre la base de las propiedades fisicoquímicas de la L-carnitina y las características de la forma de dosificación, es decir, la L-carnitina es un cristal escamoso y extremadamente fácil de absorber la humedad, se debe adoptar un material auxiliar de liberación sostenida que tenga resistencia a la absorción de la humedad. Los inventores seleccionaron materiales auxiliares que incluyen, entre otros, lactosa, manitol, 15 etanol y ácido cítrico a través de una gran cantidad de experimentos farmacéuticos, entre los cuales la lactosa y el manitol son excipientes, el etanol es un agente aglutinante y el ácido cítrico es un agente corrector.

20 La lactosa y el manitol son los excipientes preferidos. Los inventores, al observar el proceso de desarrollo de la formulación real, basado en una proporción fija de ingredientes activos y otros materiales auxiliares, estudiaron cuidadosamente las diferencias en la formabilidad de los gránulos / formabilidad de las pastillas cuando los materiales auxiliares clave lactosa y manitol están en diferentes proporciones y finalmente 25 determinaron un rango de proporciones de lactosa y manitol. Para ver los resultados se ruega consultar la tabla 6.

Tabla 6: Tabla de estudio de formabilidad de diferentes proporciones de lactosa y manitol

lactosa: manitol	Formabilidad del gránulo
5:1	las partículas pueden aglomerarse fácilmente y no pueden dispersarse fácilmente después del secado; difícil de granular
2:1	las partículas sueltas pueden dispersarse fácilmente después del secado; fácil de granular; los polvos finos son del 3%~5% de la cantidad total
1:1	las partículas sueltas pueden dispersarse fácilmente después del secado; fácil de granular; los polvos finos son del 5%~10% de la cantidad total
1:2	las partículas sueltas pueden dispersarse fácilmente después del secado; fácil de granular; los polvos finos son del 10%~20% de la cantidad total

lactosa: manitol	Formabilidad del gránulo
1:5	las partículas pueden aglomerarse fácilmente y no pueden dispersarse fácilmente después del secado; difícil de granular

5 Los resultados muestran que los gránulos se pueden formar cuando la relación en peso de lactosa y manitol está entre 5:1 y 1:5, pero la relación en peso de lactosa y manitol es preferiblemente 2:1 con el fin de facilitar la preparación.

Ejemplo 6: Estudio de selección de material auxiliar de líquido oral.

10 Según las características de la forma de dosificación del líquido oral y la propiedad fisicoquímica de que la L-carnitina tiene un olor a pescado, los materiales auxiliares seleccionados son principalmente agentes correctivos y edulcorantes, incluidos, entre otros, ciclamato de sodio y ácido cítrico. La proporción de ciclamato de sodio y ácido cítrico se determina a través de la identificación por el sentido del gusto del personal del laboratorio. Para ver los resultados se ruega consultar la tabla 7.

Tabla 7: Tabla de estudio del sabor de diferentes proporciones de ciclamato de sodio y ácido cítrico

ciclamato de sodio : ácido cítrico	como pescado	dulce	agrio
5:1	No	Débil	Fuerte
2:1	No	Moderado	Fuerte
1:1	No	Moderado	Moderado
1:2	No	Fuerte	Moderado
1:5	Sí	Fuerte	Débil

20 Los resultados muestran que la proporción en peso de ciclamato de sodio y ácido cítrico entre 5:1 y 1:5 no proporciona sabor irritante, pero la relación en peso de ciclamato de sodio y ácido cítrico es preferiblemente de 1:1 con el propósito de obtener el mejor sabor.

Ejemplo 7: Preparación del compuesto para pastillas de L-carnitina

30 Formulación (porcentaje en peso):

- L-carnitina: 16%
- clorhidrato de trimetazidina: 10%
- celulosa microcristalina: 50%.
- carbonato de calcio: 10%
- polivinilpirrolidona reticulada: 4%
- polivinilpirrolidona: 5%
- polvos de talco: 4%
- estearato de magnesio: 1%

40 Proceso:

45 1) Se deja que la L-carnitina, el clorhidrato de trimetazidina, la celulosa microcristalina, el carbonato de calcio, la polivinilpirrolidona reticulada, la polivinilpirrolidona y el polvo de talco se tamicen a través de un tamiz de malla de 100 mallas, respectivamente, para su uso posterior.

2) Se pesan de acuerdo con la formulación de L-carnitina, clorhidrato de trimetazidina, celulosa microcristalina, carbonato de calcio y polivinilpirrolidona, que luego se mezclan uniformemente.

50 3) Se añade una cantidad adecuada de solución de etanol al 80%, preparar material blando y

hacer que se tamice a través de un tamiz de malla 20 para preparar gránulos.

- 5
- 4) Se colocan gránulos húmedos en un secador de aire forzado a 50°C y se dejan secar durante cuatro horas.
- 5) Después de que se completa el secado, los gránulos se sacan y se tamizan a través de un tamiz de malla de 20 para la granulación. Luego, agregando la cantidad prescrita de estearato de magnesio, talco en polvo y polivinilpirrolidona reticulada, que luego se mezclan uniformemente.
- 10
- 6) Se selecciona el golpe de presión adecuado de acuerdo con el requisito de peso de la pastilla y la formación de las pastillas.

Ejemplo 8: Preparación del compuesto para pastillas de L-carnitina

15

Formulación (porcentaje en peso):

- 20
- L-carnitina: 80%
clorhidrato de trimetazidina: 0,1%
celulosa microcristalina: 6%.
carbonato de calcio: 3%
polivinilpirrolidona reticulada: 2%
polivinilpirrolidona: 4%
25
- polvos de talco: 4%
estearato de magnesio: 0,9%

Proceso:

30

Lo mismo que en el ejemplo 7.

Ejemplo 9: Preparación del compuesto para pastillas L-carnitina

35

Formulación (porcentaje en peso):

- 40
- L-carnitina: 65%
clorhidrato de trimetazidina: 10%
celulosa microcristalina: 5%.
carbonato de calcio: 10%
polivinilpirrolidona reticulada: 2%
carboximetilcelulosa sódica: 2%
45
- polvos de talco: 5%
estearato de magnesio: 1%

Proceso:

50

1) Se deja que la L-carnitina, el clorhidrato de trimetazidina, la celulosa microcristalina, el carbonato de calcio, la polivinilpirrolidona reticulada, la carboximetilcelulosa de sodio y el polvo de talco se tamicen a través de un tamiz de malla de 100, respectivamente, para su uso posterior.

55

2) Se pesan según la formulación L-carnitina, clorhidrato de trimetazidina, celulosa microcristalina, carbonato de calcio y carboximetilcelulosa sódica, que luego se mezclan uniformemente.

3) Se añade una cantidad apropiada de solución de etanol al 70%, se prepara material blando y se hace tamizar a través de un tamiz de malla de 20 para preparar gránulos.

60

4) Se colocan gránulos húmedos en un secador de aire forzado a 50 ° C y se dejan secar durante cuatro horas.

65

5) Después de que se completa el secado, los gránulos se sacan y se tamizan a través de un tamiz de malla de 20 para la granulación. Luego, se agrega la cantidad prescrita de estearato de magnesio, talco en polvo y polivinilpirrolidona reticulada, que luego se mezclan uniformemente.

6) Se selecciona el golpe de presión adecuado de acuerdo con el requisito de peso de la pastilla y

la formación de pastillas.

5 **Ejemplo 10:** Preparación del compuesto para pastillas L-carnitina

Formulación (porcentaje en peso):

10 L-carnitina: 65%
clorhidrato de trimetazidina: 0,2%
celulosa microcristalina: 4%.
carbonato de calcio: 20%
15 carboximetilcelulosa sódica reticulada: 2%
carboximetilcelulosa sódica: 2%
polvos de talco: 5%
estearato de magnesio: 0,8%

Proceso:

20 Lo mismo que en el ejemplo 9.

Ejemplo 11: Preparación del compuesto para pastillas L-carnitina

25

Formulación (porcentaje en peso):

30 L-carnitina: 75%
clorhidrato de trimetazidina: 0,75%
celulosa microcristalina: 8%.
carbonato de calcio: 8%
carboximetilcelulosa sódica reticulada: 2,25%
carboximetilcelulosa sódica: 2%
35 polvos de talco: 3%
estearato de magnesio: 1%

Proceso:

40 Lo mismo que en el ejemplo 9.

Ejemplo 12: Preparación del compuesto para pastillas L-carnitina

45 La formulación y el proceso son los mismos que en el ejemplo 9, excepto que la L-carnitina en el ejemplo 11 está sustituida por acetil-L-carnitina o propionil-L-carnitina.

Ejemplo 13: Preparación del compuesto para pastillas L-carnitina

50

La formulación y el proceso son los mismos que en el ejemplo 9, excepto que la L-carnitina en el ejemplo 11 está sustituida por una sal formada por L-carnitina y uno de los siguientes: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico ácido, ácido fosfórico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido trifluoroacético, ácido pantoténico, ácido metano sulfónico o ácido p-tolueno sulfónico.

Ejemplo 14: Preparación del compuesto para pastillas L-carnitina

60

La formulación y el proceso son los mismos que en el ejemplo 9, excepto que el clorhidrato de trimetazidina en el ejemplo 11 está sustituido por una sal formada por clorhidrato de trimetazidina y uno de los siguientes: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido trifluoroacético, ácido pantoténico, ácido metano sulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

Ejemplo 15: Formulación de paquete combinado

5

Se prepare o se compra por separado las formulaciones de L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina, tal y como se muestra en la tabla 8.

10

Tabla 8: Formulaciones de L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina en diferentes especificaciones

Tableta de L-Carnitina	tableta de clorhidrato de trimetazidina
Tableta de L-carnitina 0,25g	Comprimido de clorhidrato de trimetazidina 2 mg
Tableta de L-carnitina 0,333g	Comprimido de clorhidrato de trimetazidina 3 mg
Tableta de L-Carnitina 0,5g	Comprimido de clorhidrato de trimetazidina 5 mg
L-carnitina comprimido 1g	Comprimido de clorhidrato de trimetazidina 10 mg
L-carnitina tableta 2g	Comprimido de clorhidrato de trimetazidina 15 mg
	Comprimido de clorhidrato de trimetazidina 20 mg
	Comprimido de clorhidrato de trimetazidina 30 mg

Ejemplo 16: Preparación del compuesto para gránulos L-carnitina

15

Formulación (porcentaje en peso):

20

L-carnitina: 8%
 clorhidrato de trimetazidina: 1%
 lactosa: 50%
 manitol: 10%
 dextrina: 21%
 ácido cítrico: 3%
 ciclamato de sodio: 2%
 polivinilpirrolidona: 5%

25

Proceso:

30

1) Se dejar que la L-carnitina, el clorhidrato de trimetazidina, la lactosa, el manitol, la polivinilpirrolidona, la dextrina, el ácido cítrico y el ciclamato de sodio se tamicen a través de un tamiz de malla de 100, respectivamente, para su uso posterior.

35

2) Se pesan de acuerdo con la formulación de L-carnitina, clorhidrato de trimetazidina, lactosa, manitol, polivinilpirrolidona, dextrina, ácido cítrico y ciclamato de sodio, que luego se mezclan uniformemente.

40

3) Se añade una cantidad apropiada de solución de etanol al 70%, preparar material blando y se hacen tamizar a través de un tamiz de malla de 20 para preparar gránulos.

45

4) Se colocan gránulos húmedos en un secador de aire forzado a 50 ° C y se dejan secar durante cuatro horas.

5) Después de que se completa el secado, los gránulos se sacan y se tamizan a través de un tamiz de malla de 20 para la granulación.

Ejemplo 17: Preparación del compuesto para gránulos L-carnitina

50

Formulación (porcentaje en peso):

5 L-carnitina: 50%
 clorhidrato de trimetazidina: 0,1%
 lactosa: 20%
 manitol: 10%
 dextrina: 11%
 ácido cítrico: 3%
 ciclamato de sodio: 0,9%
 polivinilpirrolidona: 5%

10 Proceso:

Lo mismo que en el ejemplo 16.

15 **Ejemplo 18:** Preparación del compuesto para gránulos L-carnitina

Formulación (porcentaje en peso):

20 L-carnitina: 16%
 clorhidrato de trimetazidina: 0,25%
 lactosa: 20%
 manitol: 40%
 dextrina: 25%
 25 ácido cítrico: 3%
 ciclamato de sodio: 1%
 esencia de plátano: 0,75%
 polivinilpirrolidona: 4%

30 Proceso:

Lo mismo que en el ejemplo 16.

35 **Ejemplo 19:** Preparación del compuesto para gránulos L-carnitina

Formulación (porcentaje en peso):

40 L-carnitina: 20%
 clorhidrato de trimetazidina: 0,2%
 lactosa: 40%
 manitol: 20%
 dextrina: 15%
 45 ácido cítrico: 1%
 ciclamato de sodio: 1%
 esencia de plátano: 0,8%
 polivinilpirrolidona: 2%

50 Proceso:

Lo mismo que en el ejemplo 16.

55 **Ejemplo 20:** Preparación del compuesto para gránulos L-carnitina

60 La formulación y el proceso son los mismos que en el ejemplo 16, excepto que la L-carnitina en el ejemplo 19 está sustituida por una sal formada por L-carnitina y uno de los siguientes: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico ácido, ácido fosfórico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido trifluoroacético, ácido pantoténico, ácido metano sulfónico o ácido p-tolueno sulfónico.

65 **Ejemplo 21:** Preparación del compuesto para gránulos L-carnitina

5 La formulación y el proceso son los mismos que en el ejemplo 16, excepto que el clorhidrato de trimetazidina en el ejemplo 19 se sustituye por una sal formada por clorhidrato de trimetazidina y uno de los siguientes: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidroxiodico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido trifluoroacético, ácido pantoténico, ácido metano sulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

10 **Ejemplo 22:** Formulación de paquete combinado

Se prepara o se compra por separado las formulaciones de L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina, tal y como se muestra en la tabla 9.

15 Tabla 9: Formulaciones de L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina en diferentes especificaciones

Gránulo de L-carnitina	clorhidrato de trimetazidina granulado
Gránulo de L-carnitina 0,25g	clorhidrato de trimetazidina granulado 2 mg
Gránulo de L-carnitina 0,333g	clorhidrato de trimetazidina granulado 3 mg
Gránulo de L-carnitina 0,5g	clorhidrato de trimetazidina granulado 5 mg
Gránulo de L-carnitina 1g	clorhidrato de trimetazidina granulado 10 mg
Gránulo de L-carnitina 2g	clorhidrato de trimetazidina granulado 15 mg
	clorhidrato de trimetazidina granulado 20 mg
	clorhidrato de trimetazidina granulado 30 mg

20 **Ejemplo 23:** Preparación del compuesto para líquido oral L-Carnitina

Formulación (porcentaje por peso / volumen):

25 L-carnitina: 5%
 clorhidrato de trimetazidina: 0,6%
 lactosa: 10%
 manitol: 10%
 ácido cítrico: 5%
 ciclamato de sodio: 1%
 sorbato de potasio: 0,02%
 30 agua destilada: apropiada

Proceso:

35 Se pesa el material auxiliar en bruto según la formulación. Después de disolverse en una cantidad apropiada de agua destilada, se agrega más agua destilada para diluirla a una solubilidad predeterminada.

40 **Ejemplo 24:** Preparación del compuesto para líquido oral L-Carnitina

Formulación (porcentaje por peso / volumen):

45 L-carnitina: 60%
 clorhidrato de trimetazidina: 0,1%
 lactosa: 10%
 manitol: 10%
 ácido cítrico: 4%
 ciclamato de sodio: 2%
 sorbato de potasio: 0,02%
 50 agua destilada: apropiada

Proceso:

Se pesa el material auxiliar en bruto según la formulación. Después de disolverse en una cantidad apropiada de agua destilada, se agrega más agua destilada para diluirla a una solubilidad predeterminada.

5

Ejemplo 25: Preparación del compuesto para líquido oral L-Carnitina

10 Formulación (porcentaje por peso / volumen):

L-carnitina: 30%
 clorhidrato de trimetazidina: 0,3%
 lactosa: 10%
 manitol: 10%
 ácido cítrico: 4%
 ciclamato de sodio: 2%
 sorbato de potasio: 0,02%
 agua destilada: apropiada

15

20

Proceso:

Pesaje del material auxiliar en bruto según la formulación. Después de disolverse en una cantidad apropiada de agua destilada, agregar más agua destilada para diluirla a una solubilidad predeterminada.

25

Ejemplo 26: Preparación del compuesto para líquido oral L-Carnitina

30 Formulación (porcentaje por peso / volumen):

L-carnitina: 10%
 clorhidrato de trimetazidina: 0,1%
 lactosa: 5%
 manitol: 15%
 ácido cítrico: 2%
 ciclamato de sodio: 2%
 sorbato de potasio: 0,02%
 agua destilada: apropiada

35

40

Proceso:

Pesaje del material auxiliar en bruto según la formulación. Después de disolverse en una cantidad apropiada de agua destilada, agregar más agua destilada para diluirla a una solubilidad predeterminada.

45

Ejemplo 27: Preparación del compuesto para líquido oral L-Carnitina

50 La formulación y el proceso son los mismos que en el ejemplo 26, excepto que la L-carnitina en el ejemplo 26 está sustituida por una sal formada por L-carnitina y uno de los siguientes: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico ácido, ácido fosfórico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido trifluoroacético, ácido pantoténico, ácido metano sulfónico o ácido p-tolueno sulfónico.

55

Ejemplo 28: Preparación del compuesto para líquido oral L-Carnitina

60 La formulación y el proceso son los mismos que en el ejemplo 26, excepto que el clorhidrato de trimetazidina en el ejemplo 26 está sustituido por una sal formada por clorhidrato de trimetazidina y uno de los siguientes: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, Ácido fosfórico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido trifluoroacético, ácido pantoténico, ácido metano sulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

65

Ejemplo 29: Formulación de paquete combinado

5 Se prepara o se compra por separado las formulaciones de L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina, como se muestra en la tabla 10.

Tabla 10: Formulaciones de L-carnitina y clorhidrato de trimetazidina en diferentes especificaciones

L-Carnitina líquido oral	clorhidrato de trimetazidina líquido oral
L-carnitina líquido oral 0,25g	clorhidrato de trimetazidina líquido oral 2 mg
L-carnitina líquido oral 0,333g	clorhidrato de trimetazidina líquido oral 3 mg
L-carnitina líquido oral 0,5g	clorhidrato de trimetazidina líquido oral 5 mg
L-carnitina líquido oral 1g	clorhidrato de trimetazidina líquido oral 10 mg
L-carnitina líquido oral 2g	clorhidrato de trimetazidina líquido oral 15 mg
	clorhidrato de trimetazidina líquido oral 20 mg
	clorhidrato de trimetazidina líquido oral 30 mg

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica oral, que comprende
- el principio activo L-carnitina o un derivado del mismo seleccionado de acetil-L-carnitina y propionil-L-carnitina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
 - 10 • el principio activo trimetazidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un material auxiliar farmacéuticamente aceptable, y
 - la relación en peso de L-carnitina o derivado de la misma o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y trimetazidina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma que es 66-4000:1;
- 15 para uso en el tratamiento de las manifestaciones clínicas de hipoxia, que incluye mareos, encefalalgia, tinnitus, visión tenue, astenia de las extremidades, menor rendimiento en el ejercicio, lentitud del pensamiento, deterioro de la memoria, náuseas, vómito, palpitaciones, braquipnea, taquipnea, latidos cardíacos rápidos pero débiles, neumonedema, encefaledema, apoplejía cerebral, estados de choque, insuficiencia respiratoria, lesión del nervio óptico y lesiones de los nervios craneales.
- 20 2. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 1, en la que las sales farmacéuticamente aceptables de trimetazidina, L-carnitina o sus derivados comprenden sus sales formadas con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido trifluoroacético, ácido pantoténico, ácido metano sulfónico y ácido p-tolueno sulfónico.
- 25 3. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición farmacéutica oral es una pastilla o comprimido, un gránulo o un líquido oral habitual.
- 30 4. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 3, en la que la composición farmacéutica oral es una pastilla habitual; preferiblemente, la pastilla habitual comprende el principio activo L-carnitina o un derivado del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el principio activo trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un material auxiliar farmacéuticamente aceptable, y 100:1 es la relación en peso de L-carnitina o derivado del mismo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y trimetazidina o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 35 5. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 3, en la que la composición farmacéutica oral es un gránulo; preferiblemente
- 40 el gránulo comprende el principio activo L-carnitina o un derivado del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el principio activo trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un material auxiliar farmacéuticamente aceptable, y 100:1 es la relación en peso de L-carnitina o un derivado del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 45 6. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 3, en la que la composición farmacéutica oral es un líquido oral; preferiblemente el líquido oral comprende el principio activo L-carnitina o un derivado del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el principio activo trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un material auxiliar farmacéuticamente aceptable, y 100:1 es la relación en peso de L-carnitina o derivado del misma o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y trimetazidina o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 50 7. La composición farmacéutica oral para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la composición farmacéutica oral está en un paquete combinado.
- 55 8. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 1, en la que la proporción de L-carnitina o un derivado de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y trimetazidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es 66-100:1.
- 60 9. La composición farmacéutica oral para el uso de la reivindicación 8, en la que la proporción de L-carnitina o derivado de la misma o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y trimetazidina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es 100:1.