



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 847**

51 Int. Cl.:

A61K 31/404 (2006.01) **A61K 31/4045** (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01) **A61K 31/7056** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
A23K 1/165 (2006.01) **A23K 1/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03757934 .9**

96 Fecha de presentación : **03.10.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1670444**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.06.2006**

54

Título: **Uso de derivados del ácido indolacético que aumentan la concentración sérica de IGF-1 para la preparación de una composición terapéutica para el tratamiento de diversas enfermedades.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2011

73

Titular/es: **VEIJLEN N.V.**
Schottegatweg Oost 18
Curaçao, AN

72

Inventor/es:
Gillessen, Hubert, Jean-Marie, François

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 365 847 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

5 Uso de derivados del ácido indolacético que aumentan la concentración sérica de IGF-1 para la preparación de una composición terapéutica para el tratamiento de diversas enfermedades

10 La presente invención se refiere al uso de uno o más compuestos que son capaces de aumentar la concentración sérica del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1), para la preparación de una composición terapéutica, en particular en forma de un suplemento alimenticio, para el tratamiento de sujetos que sufren de fatiga grave y síntomas de agotamiento, desgaste profesional y síndrome de fatiga crónica. La misma composición también puede ser utilizada por pacientes que sufren de depresión, enfermedad de Alzheimer, diabetes tipo 2 o para terapia antienvjecimiento, terapia inmunitaria y recuperación luego del ejercicio. La composición también tiene uso en aplicaciones veterinarias para aumentar el crecimiento y la inmunidad en animales.

15 La fatiga grave y los síntomas de agotamiento se producen como resultado de un desequilibrio importante entre la producción de energía por una parte, y la mayor demanda de energía física y/o psicológica por otra parte.

20 El desgaste profesional se define como una reducción gradual de la energía emocional, mental y física debido al estrés relacionado con el trabajo, que provoca agotamiento emocional, un sentido de la despersonalización y sensación de escasa realización personal. Los síntomas son un bajo rendimiento laboral, problemas de relacionamiento, problemas de salud, sentimientos negativos y sensación de falta de sentido.

25 El síndrome de fatiga crónica (SFC) se define como una fatiga incapacitante intensa que dura al menos 6 meses, que empeora con el mínimo esfuerzo físico o mental, y para la cual no hay una explicación médica adecuada. El síndrome de fatiga crónica tiene una sensación de fatiga (cansancio intenso) como síntoma principal. La fatiga debe ser nueva (es decir que no sea de toda la vida), es intensa, incapacitante y afecta la función física y mental. Debe persistir durante 6 meses o más y debe estar presente el 50% del tiempo. Además, pueden aparecer otros síntomas, especialmente mialgia (dolores musculares), dolor de garganta, ganglios linfáticos inflamados en el cuello o las axilas, dolor sin enrojecimiento ni inflamación en varias articulaciones, cefaleas intensas o de patrones cambiantes, sueño no reparador y cansancio que dura más de un día luego de cualquier esfuerzo. No existe otra razón médica para la fatiga (no hay problemas cardíacos ni torácicos ni otros problemas médicos que puedan causar la fatiga).

35 Para estos estados físicos no existen todavía tratamientos reconocidos. Por consiguiente, es un objetivo de la invención proporcionar un medio para aliviar al menos algunos de los síntomas relacionados con estos estados físicos.

40 Se encontró previamente que un subgrupo de pacientes con SFC presentaba concentraciones séricas reducidas del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1). Para aumentar las concentraciones séricas disminuidas de IGF-1, se administra IGF-1 directamente a un individuo que necesita tratamiento. Sin embargo, la desventaja de esto es que la concentración de IGF-1 en el organismo puede volverse muy alta en un período muy corto lo que puede dar lugar a una sobredosis. Esto a su vez puede causar hiperactivación (mitosis) lo que a largo plazo puede producir cáncer.

45 Otras afecciones también se asocian a concentraciones reducidas de IGF-1. También es deseable tener tratamientos o alivio para éstas.

50 Por consiguiente, es un objetivo de la invención proporcionar un medio alternativo para aumentar la concentración sérica de IGF-1 en un individuo que sufre de una enfermedad en la cual se encuentra una concentración sérica de IGF-1 disminuida.

55 Esto se logra, según la invención, mediante el uso de uno o más compuestos que son capaces de activar el hipotálamo de un individuo para aumentar la concentración sérica de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento o somatoliberina (GHRH) la cual a su vez produce un aumento en la secreción de la hormona del crecimiento o somatotropina (GH) y el consiguiente aumento de la concentración sérica del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1), para usar en el tratamiento de fatiga grave y síntomas de agotamiento, desgaste profesional y síndrome de fatiga crónica, depresión, enfermedad de Alzheimer, diabetes tipo 2, o para terapia antienvjecimiento, terapia inmunitaria y para estimular la recuperación luego del ejercicio físico.

60 Se encontró que el compuesto o los compuestos de la invención activan o estimulan el hipotálamo para producir una mayor secreción de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento. Esto produce una mayor liberación de la hormona del crecimiento por la hipófisis. Activado por la insulina, el hígado convierte la hormona del crecimiento en el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1). El IGF-1 activa los receptores tirosina-cinasa y los receptores integrina como resultado de lo cual, entre otros, se estimulará y activará la síntesis intracelular de lípidos y glucógeno, produciendo más energía. El compuesto que se usa según la invención también estimula y activa

inmediatamente los receptores integrina, lo cual activa y estimula la resistencia/inmunidad.

El compuesto básico de la invención es por lo tanto el ácido indolacético (IAA) o un derivado seleccionado del grupo que consiste en 4-hidroxi-IAA, 4-metoxi-IAA, 5-hidroxi-IAA, 5-metoxi-IAA, 6-hidroxi-IAA, 6-metoxi-IAA, 7-hidroxi-IAA y 7-metoxi-IAA.

Además la invención se refiere al uso de IAA con otros sustituyentes, compuestos que pueden ser de origen natural o sintético. Mediante síntesis todos los tipos de sustituyentes pueden ser introducidos en un anillo aromático, por ejemplo, metilo, amino, nitro, fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro en las posiciones 4, 5, 6 y 7. Esto se aplica a todos los derivados del indol mencionados antes.

La invención es útil para el tratamiento de pacientes que presentan diversas indicaciones que están asociadas a una concentración sérica disminuida de IGF-1. El IGF-1 media en gran parte la acción anabólica de la hormona del crecimiento. Estimula la absorción de glucosa y aminoácidos, la síntesis de proteínas y la proliferación celular y lleva a un mayor equilibrio de nitrógeno. Además, el IGF-1 inhibe la apoptosis.

Se encontró que para las diversas indicaciones hay cantidades óptimas de IAA a ser administradas. Además, para algunas indicaciones el patrón de alimentación puede ser importante.

Para el síndrome de fatiga crónica (SFC) la cantidad de compuesto que se usa para tratamiento es tal que produce una actividad equivalente a una ingesta diaria de 40 mg de IAA. En una realización preferida se administran 40 mg de IAA cada día. La cantidad se puede reducir en un período de 2 a 4 semanas dependiendo de la concentración sérica de IGF-1 e IGF-BP3. Por ejemplo, cuando la relación IGF-BP3/IGF-1 disminuye, se puede reducir la cantidad de IAA a administrar. Para esta indicación, el sujeto que se va a tratar debe ingerir suficientes carbohidratos y lípidos. No obstante, esto se puede lograr mediante un patrón de alimentación normal, es decir una dieta que no sea de bajo contenido de grasas, exenta de azúcar ni de bajo contenido de carbohidratos.

El mismo patrón de alimentación se aplica al tratamiento de desgaste profesional, pero la cantidad inicial del compuesto que se usa para tratamiento es tal que produce una actividad equivalente a la de una ingesta diaria de 20 mg de IAA. En una realización preferida se administran 20 mg de IAA cada día.

Para el antienvejecimiento el patrón de alimentación no es importante. La cantidad del compuesto que se usa para tratamiento es tal que produce una actividad equivalente a una ingesta diaria de 4 mg de IAA. En una realización preferida se administran 4 mg de IAA cada día, durante varios meses, dependiendo del individuo.

Para cada una de esas indicaciones es preferible realizar ejercicio ligero para estimular aún más el hipotálamo.

Cuando la composición de la invención se usa como un suplemento alimenticio para individuos que realizan ejercicio pesado, como corredores ciclistas o corredores de maratón, se necesitan grasas y carbohidratos adicionales. Esos individuos comienzan generalmente con una concentración sérica de IGF-1 normal y la concentración disminuye durante el ejercicio. El metabolismo es más alto y se necesitan nutrientes adicionales. La cantidad inicial del compuesto que se usa para suplementación es tal que produce una actividad equivalente a una ingesta diaria de 40 mg de IAA. En una realización preferida se administran 40 mg de IAA cada día durante 2 semanas y después de eso, dependiendo del nivel de entrenamiento, 90 a 30, 20, 10 o 4 mg.

El uso de la invención también puede producir un aumento de la inmunidad en los humanos y los animales. La regulación de la inmunidad por IGF-1 tiene lugar principalmente en el nivel autocrino y paracrino entre las células inmunocompetentes de la médula ósea, los órganos linfoides secundarios y los tejidos periféricos. IGF-1 regula la hematopoyesis y la función efectora directa de las células del sistema inmunitario tanto innato como adquirido. IGF-1 actúa a través del receptor integrina que se encuentra en las células de los sistemas inmunitarios celulares, como los linfocitos. La producción de interleucinas y del factor de necrosis tumoral (TNF) aumenta. A través de este mecanismo IGF-1 puede tener un efecto beneficioso sobre las infecciones, la inflamación, las alergias, el reuma, etc.

Además, se encontró que la concentración sérica de IGF-1 en pacientes con diabetes tipo 2 está disminuida. La invención puede por lo tanto usarse en el tratamiento de esos pacientes.

La composición de la invención está preferentemente en forma de una cápsula, pero otras formas farmacéuticas, preferentemente formas farmacéuticas orales, como comprimidos, suspensiones orales, emulsiones orales, líquidos orales, polvos, grajeas, pastillas, píldoras, etc., también son posibles. La composición puede por ejemplo tomar la forma de un suplemento alimenticio o una composición farmacéutica.

La utilidad de la invención en el tratamiento de las indicaciones mencionadas se basa en datos experimentales que se muestran en los ejemplos. En resumen esos resultados muestran lo siguiente.

Se estudiaron ocho pacientes que sufrían de síndrome de fatiga crónica (SFC) durante 5 a 7 meses. En ese período se trataron con una composición terapéutica de la invención en forma de un suplemento alimenticio que contenía IAA como principio activo. Todos los sujetos eran incapaces de hacer su trabajo o de realizar ejercicio físico muy ligero.

5 Antes de ingresar en el estudio, los sujetos fueron sometidos a un examen médico meticuloso para excluir cualquier otra enfermedad. Se analizó la concentración sanguínea de factor del crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) y se tomaron muestras de su principal proteína de unión IGF-BP3 a los 0, 1, 3 y 5 a 7 meses de tratamiento, porque la cantidad total de IGF-1 en el suero menos la cantidad de IGF-BP3 es la cantidad de IGF-1 libre. El IGF-1 libre es la fracción sérica activa. Asimismo a los 0, 1, 3 y 5 a 7 meses se registraron la participación en el trabajo y las actividades físicas, y se calcularon como porcentaje de las normales antes del patrón de enfermedad.

15 Antes del tratamiento, la participación en el trabajo era de 6.2% y la actividad física sólo de 16.3% de las normales. El tratamiento con la composición de la invención aumentó la participación en el trabajo ya después de un mes a 16.2%, que se incrementó posteriormente hasta aproximadamente 69.4% luego de 5 meses. Asimismo la aptitud para el ejercicio muscular aumentó significativamente luego de un mes de tratamiento y fue casi del 100% luego de 5 meses de tratamiento.

20 La concentración plasmática de IGF-1 aumentó significativamente de 18 ± 5 nmol/l (media \pm DE) a 29.5 ± 8.2 nmol/l después de 1 mes. Después de 5 meses de tratamiento IGF-1 aumento aún más a 35 ± 10 nmol/l. IGF-BP3 disminuyó de 25 ± 11.5 nmol/l a 18.1 ± 3.5 y 13.4 ± 10.6 nmol/l después de 1 y 5 meses de tratamiento, respectivamente. Esto significa que la fracción biológicamente activa de IGF-1 aumentó. Esto demostró por lo tanto que IAA se puede usar para modular el estado de la hormona del crecimiento en pacientes con SFC.

25 Un experimento con 4 pacientes que sufrían de diabetes tipo 2 mostró que los pacientes se sentían mejor luego del tratamiento con la composición de la invención. Lo mismo se aplicó a individuos con problemas de envejecimiento general en los cuales la composición de la invención produjo una mejoría en todos los síntomas.

30 La recuperación de los corredores ciclistas y los competidores de triatlón luego de realizar ejercicio pesado, mejora luego del tratamiento con un suplemento alimenticio de la invención.

35 En experimentos con animales, se demostró que el peso de animales con bajo crecimiento tratados con IAA aumentó a los niveles normales. Estos experimentos son ilustrativos del hecho de que los compuestos utilizados de acuerdo con la invención producen un aumento del apetito y una mejor estimulación de los receptores integrina, lo que a su vez da lugar a una mayor inmunidad y por consiguiente a un menor riesgo de infección y consecuentemente un menor uso de antibióticos.

40 La utilidad de la invención también se puede obtener de la bibliografía que muestra que el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) desempeña un papel en diversas indicaciones. La composición de la invención produce un aumento en la concentración sérica de IGF-1 y por consiguiente es adecuada para el tratamiento de enfermedades en las cuales la concentración de IGF-1 está disminuida. A continuación se listan publicaciones pertinentes que respaldan la utilidad de la invención para el tratamiento de diversas indicaciones.

45 La estimulación de la inmunidad por medio de la invención se basa en la bibliografía siguiente: "Cytokine profile of rheumatoid module suggests that it is: Th 1 granuloma", Hersian P.A., Highton J., Kean A., Sun C.K., Chin M., Arthritis Rheum. 48 (2003): 334-338; "Newly available treatments for psoriatic arthritis and their impact on skin psoriasis", Galadari H., Fuchs B., Lebwohl M., Int. J. Dermatol. 42 (2003): 231-237; "Anti TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis; an update", Taylor P.C., Intern Med. 42 (2003): 15-20; "IgF-1 inhibits spontaneous apoptosis in human granulocytes", Kooijman R., Coppens A., Hooghe-Peters E., Endocrinology 143 (2002): 1206-1212; "Tissue-specific regulation of IgF-I and IgF-binding proteins in response to TNF-X", Charles H. Lang, Gerald J. Nystrom, and Robert A. Frost, Growth Hormone & IgF Research 11 (2001): 250-260; "The roles of Prolactin, Growth Hormone, Insuline-like Growth Factor-I and Thyroid Hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency", Kenneth Dorshkid and Nelson D. Horseman, Endocrine Reviews 21 (2000): 292-312; "The Thymus and the acute phase response", Haeryfar S.M., Bercri, Cell. Mol. Biol. 47 (2001): 145-146; "Prolactin, growth hormone and the immune system in humans", Velkeniers B., Doguson Z., Naessens F., Hooghe R., Hooghe-Peters E.L., Cell Mod. Life Sci. 54 (1998): 1102-1108; "Effects of growth hormone and insuline-like growth factor I binding to natural killer cells", Bidlingmaier M., Auernhammer C.J., Feldmeier H., Strasburger C.J., Acta Paediatr. Suppl. 423 (1997): 80-81; "The somatogenic hormones and Insulin-like growth Factor I: stimulators of lymphopoiesis and immune function, Ross Clark, Endocrine Reviews 18 (1997): 157-179; "The immune effects of neuro peptides", Berezi I., Chalmers I.M., Nagy E., Warrington R.J., Baillieres Chin. Rheumatol. 10 (1996): 227-257; "Effects of growth hormone and Insuline-like growth factor I on the immune system", Auernhammer C.J., Strasburger C.J., Eur. J. Endocrinol. 133 (1995): 635-645.

La utilidad de la invención para el tratamiento de la depresión y de la enfermedad de Alzheimer se basa en las

referencias siguientes: "Initiation factor 2B activity is regulated by protein phosphatase 1, which is activated by the mitogen-activated kinase (MAPK)-dependent pathway in insulin like growth factor 1-stimulated neuronal cells, Quevedo C., Salinas M., Alcazar A., *J. Biol. Chem.* 6 (2002): 638-639; "Adenoviral gene transfer of GDNF, BDNF and TGF beta 2, but not CNTF cardiotrophin-I or IgF-I, protects injured adult motoneurons after facial nerve avulsion", Sakamoto I., Kawazoe Y., Shen J.S., Takeda Y., Arakawa Y., Ogawa I., Oyanagi K., Ohashi I., Watanabe K., Inoue H., Eto Y., Watabe K., *J. Neurosci. Res.* 72 (2003): 54-64; "Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid beta levels", Caro E., Trejo J.L., Gomer-Isla T., Le Roith D., Torres-Aleman I., *Nat. Med.* 8 (2002): 1390-1397; "Circulating Insuline-like Growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy", Carro E., Trejo J.L., Busiguina S., Torres-Aleman I., *J. Neurosci.* 21 (2001): 5678-5684; "Estrogen augments glucose transporter and IgF-1 expression in primate cerebral cortex", Cheng C.M., Cohen M., Wang J., Bondy C.A., *Faseb. J.* 15 (2001):907-915; "Insulin like growth factor I induced survival of axotomized olfactory neurons in the chick", Mathonnet M., Comti I., Lallone F., Ayer-le Lieuvre C., *Neurosci. lett.* 308 (2001): 3: 67-70; "Insulin-like growth factor I regulates developing brain glucose metabolism", Cheng C.M., Reinhardt R.R., Lee W.H., Joncas G., Patel S.C., Bondy C.A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 29, 97 (2000): 10236-10246.

El efecto antienvjecimiento de la composición de la invención se basa en la bibliografía siguiente: "Models of growth hormone and IgF-1 deficiency: application to studies of aging processes and life-span determination", Carter C.S., Ramsey M.M., Ingram R.L., Coshion A.B., Cefaki W.T., Wang Z.Q., Sonntag W.E., *J. Gerontol. A. Bid. Sci. S. A. Bid. Sci. Med. Sci.* 57 (2002): B177-188; "Effects of growth hormone and insuline-like growth factor I deficiency on ageing and longevity", Laron Z., *Novartis Found. Symp.* 242 (2002): 125-137; "Growth hormone, somatomedins and men's health", Beckers A.J., Uckert S., Stief C.G., Jonas U., *Aging Male* 5 (2002): 258-262; "Growth hormone in the elderly man", Riedl M., Kotzmann H., Luger A., *Wien. Med. Wochenschr.* 151 (2001): 426-429; "Growth hormone, insuline-like growth factor I and cognitive function in adults", Van Dam P.S., Aleman A., de Vries W.R., Deijen J.B., van der Veen E.V., de Haan E.H., Koppeschaar H.P., *Growth Horm. IgF Res.* 10 suppl. B (2000): S69-73; "Growth hormone and insulin like growth factor I as anabolic agents", Weel S., *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 1 (1998): 257-262; "Growth hormone secretion in the elderly; ageing and the somatopause", Martin F.C., YEO AL., Sonksen P.H., *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 11 (1997): 223-250; "Fuel metabolism in growth hormone deficient adults", Jorgensen J.O., Moller N., Wolthers T., Moller J., Grofte T., Vahl N., Fisker S., Orskov H., Christiansen J.S., *Metabolism* 44 (1995): 103-107; "Human growth hormone and human aging", Corpas E., Harman S.M., Blackman M.R., *Endocr. Rev.* 14 (1993): 20-39; "Aging and anti-aging effects of hormones", Everitt A., Meites J., *J. Gerontol.* 44 (1989): B139-147.

El uso de la invención para el tratamiento de la diabetes tipo 2 se puede obtener de las referencias siguientes: "Association between the insulin resistance of puberty and the insuline-like growth factor I/growth hormone axis", Moran A., Jacobs D.R., Steinberger J., Cohen P., Hong C.P., Prineas I., Sinaiko A.R., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (2002): 4817-4820; "IgF-I/IgF binding protein-3 combination improves insulin resistance by GH dependent and independent mechanisms", O'Connell T., Celmmmons D.R., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (2002): 4356-4360; "Defective insuline secretion in pancreatic beta cells lacking type I IgF receptor", Xuan S., Kitamura T., Nakae J., Politi K., Kido Y., Fisher P.E., Morroni M., Cinti S., White M.F., Herrera P.L., Accili D., Efstratiadis A., *J. Clin. Invest.* 110 (2002): 1011-1019; "Structure and autoregulation of the insuline-like growth factor I receptor kinase", Favelyukis S., Till J.H., Hubbard S.R., Millar W.T., *Nat. Struct. Biol.* 8 (2001): 1058-1063; "Distinct and overlapping functions of insulin and IgF-1 receptors", Nakae J., Kido Y., Accili D., *Endocr. Rev.* 22 (2001): 818-835; "Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications", Sprachikov N., Szyrakov G., Gartsbein M., Accili D., Tennenbaum T., Wertheimer E., *Diabetes* 50 (2001): 1627-1635; "Lack of insulin like growth factor I (IgF-I) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers", Blakytyn R., Jude E.B., Martin Gibson J., Boulton A.J., Ferguson M.W., *J. Pathol.* 90 AO (2000): 589-594; "Current status and future prospects of parenteral insulin regimens, strategies and delivery systems for diabetes treatment", Jeandidier N., Boivin S., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 35 (1999): 179-198.

La composición de la invención es útil además para estimular los músculos, como el músculo cardíaco, como se puede deducir de la bibliografía siguiente: "Regulation of insulin-like growth factor I in skeletal muscle and muscle cells", Frost R.A., Lang C.H., *Minerva Endocrinol.* 28 (2003): 53-73; "Cardiac specific IgF-1 expression attenuates dilated cardiomyopathy in tropomodulin-overexpressing transgenic mice", Wlech S., Plank D., Witt S., Glascock B., Schaefer E., Chimentis, Andreoli A.M., Limana F., Ceri A., Kajstura J., Anversa P., Sussman M., *Circ. Res.* 95 (2002): 90: 641-648; "IgF-I activates PKC alpha-dependant protein synthesis in adult rat cardiomyocytes", Pecherskaya A., Solem M., *Moll. Cell. Biol. Res. Commun.* 4 (2000): 166-171; "Insulin like growth factor-I receptor and its lig and regulate the reentry of adult ventricular myocytes into the cell cycle", Reiss K., Cheng W., Pierchalski P., Kodali S., Li B., Wang S., Liu Y., Anversa P., *Exp. Cell Res.* 235 (1997): 198-209; "Overexpression of insulin-like growth factor I in mice protect from myocyte death after infarction, attenuating ventricular dilation, wall stress, and cardiac hypertrophy", Li Q., Li B., Wang X., Leri A., Jana K.P., Liu Y., Kajstura J., Baserga R., Anversa P., *J. Clin. Invest.* 100 (1997): 1991-1999; "Myo cardial infarction and the myocyte IgF-I autocrine system", Anversa P., Reiss K., Kajstura J., Cheng W., Li P., Sonneck E.H., Olivetti G., *Eur. Heart J.* 16 suppl.(1995): 37-45; "Upregulation of IgF I, IgFI-receptor, and late growth related genes in ventricular myocytes acutely after infarction in rats", Reiss K., Meggs L.G., Li P., Olivetti G., Capasso J.M., Anversa P., *J. Cell Physiol.* 158 (1994):160-168.

La presente invención se ilustrará aún más en los ejemplos siguientes que no pretenden limitar la invención. Se hace referencia a las figuras siguientes:

5 Figura 1: La evolución de la concentración plasmática de IGF-1 e IGF-BP3 en el tiempo, en 8 pacientes que sufren de SFC. Los pacientes fueron tratados con el suplemento alimenticio de la invención.

Figura 2: Concentraciones de IGF-1 en nmol/l en pacientes diabéticos tipo 2 durante la medicación con IAA.

10 Figura 3: La relación entre IGF-BP3/IGF-1 en pacientes diabéticos tipo 2 durante la medicación con IAA.

Figura 4: La concentración de HbA1c (hemoglobina A1c) en pacientes diabéticos tipo 2 durante la medicación con IAA.

15 Figura 5A-C: La concentración de IGF-1 en individuos con problemas de antienvjecimiento general durante la medicación con una composición de la invención.

Figura 6A-C: Niveles de queja en individuos con problemas de antienvjecimiento general durante la medicación con una composición de la invención.

20 Figura 7A-C: Niveles de actividad en individuos con problemas de antienvjecimiento general durante la medicación con una composición de la invención.

Figura 8: Concentración de IGF-1 en atletas que reciben IAA o un placebo.

25

Ejemplos

Ejemplo 1

30 Uso de la composición de la invención en el tratamiento del síndrome de fatiga crónica

1. Introducción

35 El síndrome de fatiga crónica (SFC) se define clínicamente por sensación de fatiga, que existe por más de 6 meses, en ausencia de un diagnóstico médico adecuado. En los pacientes con SFC la sintomatología es muy amplia y consiste en problemas neurocognitivos, dolores musculares, dolor en múltiples articulaciones, cefaleas, sueño no reparador, malestar post esfuerzo, adenopatía y dolor de garganta. Debido a la prevalencia relativamente alta (117/100.000 adultos en los Países Bajos) y la falta de un tratamiento exitoso, las enfermedades son una carga para la sociedad tanto con respecto a la atención médica como a la economía. Este ejemplo proporciona los efectos de la composición de la invención en la evolución del SFC. El suplemento tiene auxina como principio activo y aumenta la concentración plasmática de IGF-1.

40

2. Materiales y métodos

45 Ocho mujeres de edades entre 25 y 53 años que se quejaban mucho de fatiga que les impedía funcionar normalmente tanto en el trabajo como en su tiempo libre. Todas informaron de una excesiva necesidad de dormir pero un sueño que nunca resultaba reparador aunque era prolongado (más de 12 horas). Después de excluir todas las otras enfermedades e infecciones se les diagnosticó SFC. El examen médico no reveló ninguna anomalía en el corazón ni en los pulmones.

50

Se extrajeron muestras de sangre de 20 ml y se analizaron la función hepática y renal, las series roja y blanca del hemograma, e IGF-1 e IGF-BP3. Las pacientes recibieron 1000 mg/día de la composición de la invención (correspondientes a 40 mg de IAA y 960 mg de sal y WPC 70) durante 4 semanas. Luego la dosis se redujo en 250 mg (correspondientes a 10 mg de IAA) cada 2 semanas a 750 mg/día, 500 mg/día y 250 mg/día, respectivamente. Se realizaron controles y se extrajeron muestras de sangre (para determinar IGF-1 e IGF-BP3) después de 1, 3 y 5 a 7 meses de tratamiento.

55

Al inicio del estudio y en cada punto de control, se puntuaron la participación en el trabajo y el patrón de actividad física en una escala del 1 al 10 y se graficaron como el porcentaje de las actividades normales del paciente. Se realizaron ensayos hormonales para IGF-1 mediante un inmunoensayo (DSL-5600 ACTIVE™, DSL Deutschland GmbH, Alemania) con una varianza intraensayo de 3.0% y una varianza entre ensayos de 4.9%. Se determinó IGF-BP3 mediante un inmunoensayo (DSL-5600 ACTIVE™, DSL Deutschland GmbH, Alemania) con una varianza intraensayo de 4.4% y una varianza entre ensayos de 6.6%.

60

3. Estadística

Todos los valores se expresan como medias ± DE. Se aplicó la prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para observaciones apareadas, para mostrar las diferencias entre los valores hormonales en cada punto correspondiente al tiempo. En el caso en que se encontró un valor de $p < 0.05$, las diferencias se consideraron significativas.

4. Resultados

Todas las pacientes experimentaron restricciones muy importantes que dieron lugar a una elevada inasistencia al trabajo. El nivel de participación en el trabajo y la actividad física de las 8 mujeres fueron muy bajos antes del tratamiento. Solo 2 pacientes trabajaron 1 o 1.5 días/semana. Las actividades normales, como subir escaleras o salir a caminar fueron consideradas como imposibles o una carga muy pesada. Sin embargo, ya un mes después del tratamiento, 5 de las 8 mujeres trabajaron durante 1 o más días, en tanto que todas declararon que su capacidad para realizar un trabajo físico normal había aumentado mucho.

Después de 5 meses de tratamiento, la participación en el trabajo aumentó a 69.4% (50-100%), mientras que en el grupo del placebo fue la misma que al inicio del estudio.

En cuanto a la concentración plasmática de IGF-1 (Fig. 1) de las pacientes en la primera visita, solo en tres pacientes fue superior al valor estándar de 20 µg/l. Los valores plasmáticos de IGF-1 aumentaron significativamente después de 1 mes de tratamiento con la composición de la invención ($p < 0.001$), una tendencia que persistió después de 3 meses de tratamiento ($p < 0.01$), luego de lo cual los valores no aumentaron significativamente.

El valor plasmático de IGF-BP3 (Fig. 1) disminuyó significativamente en el tiempo. Esto significa que el IGF-1 libre aumentó.

5. Discusión

La composición de la invención parece tener una influencia positiva en la evolución del SFC. Esta es acompañada por un aumento significativo en la concentración plasmática de IGF-1 y una disminución en la principal proteína de unión, IGF-BP3. Esto significa que la concentración de IgG C1 libre en sangre (fracción biológicamente activa) aumenta.

Ejemplo 2

Estudio a doble ciegas con un grupo de 20 pacientes

El estudio siguiente tuvo un diseño a doble ciegas controlado con placebo. Se incluyeron 20 sujetos que se sabía que tenían SFC y se trataron o bien con la composición de la invención (10 mg de IAA, 100 mg de NaCl, 140 mg de WPC 70), durante 3 meses, o con placebo. Luego de este período, 54% de los sujetos que recibieron la composición de la invención mejoraron su estado de ánimo según indica un cuestionario adaptado de perfil del estado de ánimo (POMS), frente a 15% del grupo del placebo. Los valores de IGF-1 aumentaron 40% en el grupo tratado y permanecieron esencialmente incambiados en el grupo del placebo.

Ejemplo 3

Un estudio a doble ciegas, controlado con placebo de la composición de la invención con aminoácidos, en pacientes con síndrome de fatiga crónica

Ingresaron el estudio noventa individuos que sufrían de SFC (de acuerdo con la definición de Holmes y/o Fukuda). No se les permitió tomar ninguna otra medicación aparte de analgésicos leves y medicación homeopática. Al inicio, en la semana 4 y la semana 8 se determinaron IGF-1, IGF-BP3 y los parámetros de seguridad, como pruebas de la función hepática y hematología. El protocolo de tratamiento consistió en 4 semanas de 250 mg de composición de la invención (10 mg de IAA, 100 mg de NaCl y 140 mg de WPC 70) cuatro veces al día, en combinación con la preparación de aminoácidos All-Amino S (Optipharm) (Tabla 3 -1) y a continuación 4 semanas de 250 mg de composición de la invención dos veces al día, en combinación con la preparación de aminoácidos. La variable de eficacia primaria fue el cambio desde la línea de base en SFC medido por la Escala de Impresión Global del Médico (CGI) luego de 4 y 8 semanas de tratamiento.

Tabla 3-1 Composición de All-Amino S

Aminoácido	mg por cápsula	mg/g de polvo
L-Lisina HCl	50	43.2

Aminoácido	mg por cápsula	mg/g de polvo
L-Histidina base	30	25.9
L-Arginina base	125	108
L-Asparragina mono	74	63.9
L-Treonina	41	35.4
L-Serina	53	45.8
L-Prolina	110	95
L-Alanina	34	29.4
L-Cisteína	9.4	8.1
L-Valina	71.5	61.7
L-Metionina	32	27.6
L-Isoleucina	59	50.9
L-Tirosina	16	13.8
L-Leucina	102	88.2
L-Fenilalanina	22	19
L-Triptofano	13	11.2
L-Cisteína mono	10	8.6
L-Glutamina	15.3	13.2
L-Taurina	10.7	9.2
L-Ácido glutámico	230	199
L-Carnitina	50	43.2

5 En el grupo de prueba la concentración de IGF-1 aumentó significativamente en la semana 4 y la semana 8 en comparación con el grupo del placebo ($p < 0.0002$). En el grupo de prueba, 54% notó una mejoría en los síntomas en comparación con 16% en el grupo del placebo. El cambio en los síntomas de acuerdo con CGI produjo una mejoría en el grupo que recibía la composición de la invención en la semana 4 ($p < 0.004$) y en la semana 8 ($p < 0.0003$). No se notaron cambios significativos en el grupo del placebo.

10 La composición de la invención en combinación con los aminoácidos produjo una mejoría en los síntomas del SFC. No se observaron efectos adversos importantes.

Ejemplo 4

Uso de la composición de la invención en pacientes con diabetes tipo 2

15 1. Introducción

20 El sistema de IGF-1 y sus proteínas de unión, es un sistema complejo con muchas funciones fisiológicas que incluyen regulaciones metabólicas. Este ejemplo se propone describir cambios en los componentes particulares en pacientes diabéticos tipo 2. Se realizó un examen clínico y una estimación de las concentraciones séricas de IGF-1 e IGF-BP3 influidas por la suplementación con IAA. Se comprobó una relación entre el control de la glucemia y las concentraciones séricas de IGF-1, siendo peor el control asociado a concentraciones inferiores de IGF-1.

2. Materiales y métodos

25 Los pacientes

30 Cinco pacientes de sexo masculino con diabetes tipo 2 tomaron parte en este estudio. Todos fueron muy difíciles de regular. Cuando el estudio comenzó, la HbA1c promedio era de aproximadamente 9.0%. Los pacientes no tenían otros problemas clínicos. Además la relación IgF-BP3/IgF-1 debía ser superior a 10. La edad de los sujetos era entre 45 y 75 años con un promedio de 58. El período de la investigación fue de 6 meses. Se extrajo sangre al inicio del estudio, después de 2 meses, 4 meses y al final a los 6 meses. Se controlaron los parámetros siguientes; IGF-1 e

IGF-PB-3. Al inicio también se determinaron los parámetros de seguridad (pruebas hepáticas, hematología). Cada 8 semanas, se determinó la HbA1c. La prueba de HbA1c es un análisis clínico que revela la concentración de glucosa promedio en un período de dos a tres meses.

- 5 Todas las muestras de un mismo sujeto se analizaron en la misma serie para evitar la variabilidad intraensayo. La cuantificación de IGF-1 se realizó mediante un ensayo inmunoradiométrico (IRMA) (DSL-5600 ACTIVE™, DSL, Germany GmbH, Alemania). La varianza intraensayo y entre ensayos fue de: 4.0% y 9.2% y 1.5% para IGF-1. La HbA1c se analizó en un equipo de HPLC Menarino HA 81-60.

10 Cálculos y estadística

El capacidad de trabajo total de cada sujeto se calculó con un ANOVA de 2 vías para medidas repetidas y los valores hormonales se analizaron con la prueba de Wilcoxon. En todos los casos un valor de $p < 0.05$ se aceptó como significativo.

15

Medicación con IAA

1 cápsula de IAA contenía 10 mg de IAA, 100 mg de NaCl y 140 mg de WPC 70

Mes 1 y 2		
IAA	en la mañana	1 mg (1 cápsula)
	en la tarde	1 mg (1 cápsula)
	en la noche	1 mg (1 cápsula)
Mes 3 y 4		
IAA	en la mañana	1 mg (1 cápsula)
	en la noche	1 mg (1 cápsula)
Mes 5 y 6		
IAA	en la mañana	1 mg (1 cápsula)

20 3. Resultados

En todos los sujetos, la concentración promedio de IgF-1 aumento de 10.8 nmol/l a 14.1 después de 6 meses (Tabla 4-1). Todos los sujetos comenzaron con una relación por encima de 10. Al inicio el promedio fue de 10.6. Después de 6 meses, la relación fue de 6.8 (Tabla 4-2). La HbA1c disminuyó de 9.0 a 6.7% (Tabla 4-3).

25

Tabla 4-1

Concentración de IgF-1 en nmol/l							
	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
Sujeto 1	11.1	12.5	13.1	13.8	14.3	14.9	15.2
Sujeto 2	9.6	10.1	10.6	11.1	11.8	12.1	12.9
Sujeto 3	10.4	10.8	11.6	12.1	12.6	13.3	13.9
Sujeto 4	11.2	11.6	11.9	12.3	12.8	13.3	14.4
Sujeto 5	11.3	12.0	12.6	13.0	13.5	13.9	14.3
Promedio	10.7	11.4	12.0	12.5	13.0	13.5	14.1

Tabla 4-2

Relación IgF-BP3/IgF-1							
	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
Sujeto 1	10.2	9.7	9.0	8.6	8.0	7.2	6.6
Sujeto 2	10.6	10.1	8.6	8.3	7.6	6.8	6.3

Relación IgF-BP3/IgF-1							
	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
Sujeto 3	10.8	9.9	9.4	8.9	8.3	7.6	7.2
Sujeto 4	11.3	10.8	9.2	8.8	7.8	7.3	6.9
Sujeto 5	10.0	8.9	8.5	8.1	7.6	7.2	6.9
Promedio	10.6	9.9	8.9	8.5	7.9	7.2	6.8

Tabla 4-3

HbA1c				
	Semana 0	Semana 8	Semana 16	Semana 24
Sujeto 1	9.6	8.9	8.0	7.4
Sujeto 2	9.0	8.2	7.1	6.4
Sujeto 3	9.1	8.3	7.4	6.6
Sujeto 4	8.6	7.6	6.9	6.3
Sujeto 5	8.8	8.3	7.6	6.8
Promedio	9.0	8.3	7.4	6.7

4. Discusión

5

Los pacientes se sintieron mejor después del tratamiento.

Ejemplo 5

10 Uso de la invención para el tratamiento de individuos con problemas de envejecimiento general

1. Métodos

15 Ingresaron en el estudio 180 individuos que sufrían de fatiga, depresión, problemas de concentración, estrés (desgaste profesional) y mal estado físico. Se excluyó otra medicación de la investigación. El período del tratamiento fue de 6 meses. No se les permitió recibir ninguna otra medicación. En la línea de base, al inicio, después de 1 mes, 2 meses y 3 meses, se determinaron IGF-1, IGF-BP3 y los parámetros de seguridad (pruebas hepáticas, hematología). Cada mes se controlaron, IgF-1 e IgF-BP3. El protocolo del tratamiento consistió en 3 meses de 1 sachet de la preparación de la invención (75 mg de aclidina, correspondiente a 3.75 mg de IAA), en la mañana o en la noche.

20

Composición de un sachet antienvjecimiento de acuerdo con la presente invención.

Vitaminas		Minerales	
Vitamina A	1.833 I.E.	óxido de magnesio	33.3 mg
β-caroteno	2.333 I.E.	potasio	16.6 mg
vitamina B1 (tiamina)	16.6 mg	Oligoelementos	
vitamina B2 (riboflavina)	12.5 mg	romo	33.3 µg
vitamina B6	12.5 mg	zinc	8.3 mg
vitamina B12	15 µg	yodo	25 µg
vitamina C	600 mg	manganeso	1.6 mg
vitamina E (D-α-tocoferol)	58.3 mg	selenio	33.3 µg
vitamina D3	31 I.E.	molibdeno	16.6 µg
ácido fólico	125 µg	boro	330 µg

Vitaminas		Minerales	
niacina	25 mg	Aminoácidos	
niacinamida	25 mg	L-cisteína	33.3 mg
vitamina B5 (ácido pantoténico)	75 mg	DL-metionina	11.6 mg
biotina	50 µg	glutamina	500 mg
complejo bioflavonoico	16.6 mg	betaína	30 mg
PABA	8.3 mg	Restantes	
inositol	12.5 mg	extracto de piña de ciprés	20 mg
colina	25 mg	extracto de grape nut acídina (3.75 mg de IAA, 30 mg de NaCl, 41.25 mg de WPC 70)	80 mg 75 mg

La variable primaria de eficacia fue el cambio desde la línea de base en el SFC medido por el cuestionario (actividades y quejas, véase anexos 1 y 2) y en los valores de IGF-1 e IGF-BP3.

- 5 Los individuos se dividieron en los grupos siguientes:

A	30-45 años	30 sachets de la invención	
		30 placebo	
Grupo de prueba A		Hombres	Mujeres
		14	16
Grupo del placebo A		Hombres	Mujeres
		12	18
B	46-60 años	30 sachets de la invención	
		30 placebo	
Grupo de prueba B		Hombres	Mujeres
		17	13
Grupo del placebo B		Hombres	Mujeres
		15	15
C	> 61 años	30 sachets de la invención	
		30 placebo	
Grupo de prueba C		Hombres	Mujeres
		14	16
Grupo del placebo C		Hombres	Mujeres
		16	14

- 10 Antes de que el estudio comenzara, todos los individuos respondieron el cuestionario (Anexos 1 y 2). Esto se repitió cada mes cuando también se les extrajo sangre. El cuestionario se dividió en dos partes (denominadas en este documento "parte 1" y "parte 2").

La parte 1 da un panorama del desarrollo de cuáles quejas se producen y cuán serias fueron en un periodo de 3 meses. Esta parte tiene una escala de 0 a 4.

- 15 La parte 2 da un panorama del desarrollo de actividades que se realizaron en un periodo de 3 meses. Esta parte tiene una escala de 0 a 4.

Explicación de la escala de la parte 1

- 5 4. El individuo tuvo quejas graves/importantes
 3. El individuo tuvo quejas considerables
 2. El individuo tuvo quejas moderadas
 1. El individuo tuvo quejas menores
 0: El individuo no tuvo ninguna queja

Explicación de la escala de la parte 2

- 10 4: El individuo prácticamente no realizó actividades
 3: El individuo realizó actividades menores
 2: El individuo realizó actividades moderadas
 1: El individuo realizó actividades considerables
 0: El individuo puede realizar todas las actividades que él o ella desea

15 2. Materiales

20 Todas las muestras de un mismo sujeto se analizaron en la misma serie para evitar la variabilidad intraensayo. Se analizó la GH con un juego de quimioluminiscencia (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, Estados Unidos). La cuantificación de IGF-1 e IGF-BP3 se realizó mediante un ensayo inmunoradiométrico (IRMA) (DSL-5600 ACTIVE™, DSL, Germany GmbH, Alemania). La varianza intraensayo y entre ensayos fue de: 4.0% y 9.2% para GH; 3.0% y 1.5% para IGF-1 y 4.4% y 6.6% para IGF-BP3.

25 Cálculos y estadística

25 La capacidad de trabajo total de cada sujeto se calculó con un ANOVA de 2 vías para medidas repetidas y los valores hormonales se analizaron con la prueba de Wilcoxon. En todos los casos un valor de $p < 0.05$ se aceptó como significativo.

30 3. Resultados

Concentraciones de IgF-1

35 Grupo A

35 En el grupo que recibió la composición de la invención la concentración de IgF-1 tuvo un aumento estadísticamente significativo en un período de 3 meses de alrededor de 19% (Tabla 5-1). En el punto 0 (inicio del estudio) la concentración tuvo un valor promedio de 25.1 nmol/l. En el punto 3 (fin del estudio) la concentración de IgF-1 tuvo un valor promedio de 29.9 nmol/l.

40 La concentración de IgF-1 en el grupo del placebo no mostró una diferencia significativa. En el punto 0 (inicio del estudio) la concentración tuvo un valor promedio de 26.0 nmol/l. En el punto 3 (fin del estudio) la concentración de IgF-1 tuvo un valor promedio de 25.9 nmol/l.

45 Grupo B

50 En el grupo que recibió la composición de la invención la concentración de IgF-1 tuvo un aumento estadísticamente significativo en un período de 3 meses de alrededor de 24% (Tabla 5-1). En el punto 0 la concentración tuvo un valor promedio de 20.6 nmol/l. En el punto 3 la concentración de IgF-1 tuvo un valor promedio de 25.6 nmol/l.

50 La concentración de IgF-1 en el grupo del placebo no mostró una diferencia significativa. En el punto 0 la concentración tuvo un valor promedio de 19.9 nmol/l. En el punto 3 la concentración de IgF-1 tuvo un valor promedio de 20.4 nmol/l.

55 Grupo C

60 En el grupo que recibió la composición de la invención la concentración de IgF-1 tuvo un aumento estadísticamente significativo en un período de 3 meses de alrededor de 35% (Tabla 5-1). En el punto 0 la concentración tuvo un valor promedio de 14.9 nmol/l. En el punto 3 la concentración de IgF-1 tuvo un valor promedio de 20.3 nmol/l.

60 La concentración de IgF-1 en el grupo del placebo no mostró una diferencia significativa. En el punto 0 la concentración tuvo un valor promedio de 14.5 nmol/l. En el punto 3 la concentración de IgF-1 tuvo un valor promedio de 14.4 nmol/l.

Tabla 5-1

Concentración de IgF-1 en nmol/l				
	Tiempo en meses			
Grupo A	0	1	2	3
Promedio del grupo de prueba	25.1	28	29.4	29.9
DE del grupo de prueba	3.44	3.12	3.22	3.08
Promedio del grupo del placebo	26	27.1	25.4	25.9
DE del grupo del placebo	3.6	3.42	3.32	3.51
Grupo B	0	1	2	3
Promedio del grupo de prueba	20.6	24.1	25	25.6
DE del grupo de prueba	3.03	3.29	3.1	3.21
Promedio del grupo del placebo	19.9	20.7	19.2	20.4
DE del grupo del placebo	2.99	3.4	3.22	3.25
Grupo C	0	1	2	3
Promedio del grupo de prueba	14.9	17.9	19.4	20.3
DE del grupo de prueba	1.94	2.14	1.88	2.38
Promedio del grupo del placebo	14.5	14	15.1	14.4
DE del grupo del placebo	1.96	1.67	2.02	1.97

Quejas

5

Grupo A

10 En el grupo que recibió la composición de la invención las quejas disminuyeron de manera estadísticamente significativa en un período de 3 meses (Tabla 5-2). En el punto 0 el nivel tuvo un valor promedio de 2.88. En el punto 3 tuvo un valor promedio de 0.62.

El nivel de quejas en el grupo del placebo no mostró una diferencia significativa. En el punto 0 el nivel tuvo un valor promedio de 2.90. En el punto 3 tuvo un valor promedio de 2.79.

15 Grupo B

20 En el grupo que recibió la composición de la invención las quejas disminuyeron de manera estadísticamente significativa en un período de 3 meses (Tabla 5-2). En el punto 0 el nivel tuvo un valor promedio de 3.18. En el punto 3 tuvo un valor promedio de 0.75.

El nivel de quejas en el grupo del placebo no mostró una diferencia significativa. En el punto 0 el nivel tuvo un valor promedio de 3.15. En el punto 3 tuvo un valor promedio de 3.10.

25 Grupo C

En el grupo que recibió la composición de la invención las quejas disminuyeron de manera estadísticamente significativa en un período de 3 meses (Tabla 5-2). En el punto 0 el nivel tuvo un valor promedio de 3.56. En el punto 3 tuvo un valor promedio de 0.72.

30 El nivel de quejas en el grupo del placebo no mostró una diferencia significativa. En el punto 0 el nivel tuvo un valor promedio de 3.60. En el punto 3 tuvo un valor promedio de 3.56.

Tabla 5-2

Grupo A				
	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Promedio del grupo de prueba	2.88	2.02	1.11	0.62

Grupo A				
	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3
DE del grupo de prueba	0.31	0.26	0.21	0.15
Promedio del grupo del placebo	2.9	2.69	2.88	2.79
DE del grupo del placebo	0.31	0.24	0.29	0.32
Grupo B				
	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Promedio del grupo de prueba	3.18	2.28	1.34	0.75
DE del grupo de prueba	0.32	0.25	0.23	0.12
Promedio del grupo del placebo	3.15	2.99	2.97	3.1
DE del grupo del placebo	0.3	0.28	0.34	0.31
Grupo C				
	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Promedio del grupo de prueba	3.56	2.41	1.27	0.72
DE del grupo de prueba	0.27	0.22	0.25	0.2
Promedio del grupo del placebo	3.6	3.44	3.48	3.56
DE del grupo del placebo	0.3	0.24	0.29	0.31

Actividades

5 Grupo A

En el grupo que recibió la composición de la invención las actividades disminuyeron de manera estadísticamente significativa en un período de 3 meses (Tabla 5-3). En el punto 0 el nivel tuvo un valor promedio de 2.11. En el punto 3 tuvo un valor promedio de 0.77.

10 El nivel de actividades en el grupo del placebo no mostró una diferencia significativa. En el punto 0 el nivel tuvo un valor promedio de 2.04. En el punto 3 tuvo un valor promedio de 2.02.

15 Grupo B

En el grupo que recibió la composición de la invención las actividades disminuyeron de manera estadísticamente significativa en un período de 3 meses (Tabla 5-3). En el punto 0 el nivel tuvo un valor promedio de 2.60. En el punto 3 tuvo un valor promedio de 1.11.

20 El nivel de actividades en el grupo del placebo no mostró una diferencia significativa. En el punto 0 el nivel tuvo un valor promedio de 2.66. En el punto 3 tuvo un valor promedio de 2.70.

Grupo C

25 En el grupo que recibió la composición de la invención las actividades disminuyeron de manera estadísticamente significativa en un período de 3 meses (Tabla 5-3). En el punto 0 el nivel tuvo un valor promedio de 3.28. En el punto 3 tuvo un valor promedio de 1.17.

30 El nivel de actividades en el grupo del placebo no mostró diferencia. En el punto 0 el nivel tuvo un valor promedio de 3.30. En el punto 3 tuvo un valor promedio de 3.32.

Tabla 5-3

Grupo A				
	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Promedio del grupo de prueba	2.11	1.44	0.9	0.77

Grupo A				
	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3
DE del grupo de prueba	0.28	0.33	0.29	0.3
Promedio del grupo del placebo	2.04	1.76	1.88	2.02
DE del grupo del placebo	0.29	0.3	0.27	0.29
Grupo B				
	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Promedio del grupo de prueba	2.6	1.88	1.4	1.11
DE del grupo de prueba	0.44	0.4	0.45	0.44
Promedio del grupo del placebo	2.66	2.59	2.61	2.7
DE del grupo del placebo	0.4	0.44	0.41	0.45
Grupo C				
	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Promedio del grupo de prueba	3.28	2.4	1.6	1.17
DE del grupo de prueba	0.6	0.69	0.63	0.65
Promedio del grupo del placebo	3.3	3.2	3.25	3.32
DE del grupo del placebo	0.67	0.54	0.6	0.65

4. Discusión

- 5 El propósito de este ejemplo fue investigar si la composición de la invención podía aumentar la capacidad de trabajo. Los resultados muestran que la composición tiene un efecto ergogénico. No aumenta el rendimiento físico de manera aguda, pero mejora la capacidad para realizar rondas repetidas de ejercicio extenuante. Los grupos del placebo no mostraron cambios significativos en el rendimiento y la condición física. La composición de la invención produce una mejoría en todos los síntomas. Los individuos de los grupos que usan la composición tienen más energía y se sienten mejor. También se puede concluir a partir del cuestionario que el grupo de prueba se siente más joven, más optimista, no deprimido y más feliz.

Ejemplo 6

15 Suplemento alimenticio para atletas

1. Introducción

- 20 Este ejemplo se llevó a cabo para investigar la influencia del IAA en la concentración de IgF-1 con entrenamiento intensivo. El experimento se realizó durante 12 semanas.

2. Métodos

- 25 Ingresaron 20 atletas en el estudio. Se excluyó otra medicación de la investigación. El período de tratamiento fue de 12 semanas. No se les permitió recibir ninguna otra medicación ni suplementos alimenticios. Continuaron con su nivel de entrenamiento. Después de 2 semanas el entrenamiento se intensificó en 25%. En la línea de base, al inicio, después de 2 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas y después de 12 semanas, se determinaron IGF-1 y los parámetros de seguridad (pruebas hepáticas, hematología). El grupo se dividió en dos grupos de 10 atletas. El grupo A recibió IAA, el grupo B un placebo.

Grupo A	6 hombres	4 mujeres
Grupo B	5 hombres	5 mujeres

Todas las muestras de un mismo sujeto se analizaron en la misma serie para evitar la variabilidad intraensayo. Se analizó la GH con un juego de quimioluminiscencia (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, Estados Unidos). La cuantificación de IGF-1 se realizó mediante un ensayo inmunoradiométrico (IRMA) (DSL-5600

ACTIVE™, DSL, Germany GmbH, Alemania). La varianza intraensayo y entre ensayos fue de: 4.0% y 9.2% para GH; 3.0% y 1.5% para IGF-1.

Cálculos y estadística

5 La capacidad de trabajo total de cada sujeto se calculó con un ANOVA de 2 vías para medidas repetidas y los valores hormonales se analizaron con la prueba de Wilcoxon. En todos los casos un valor de $p < 0.05$ se aceptó como significativo.

10 IAA

Se usó el cronograma siguiente para los suplementos. 1 cápsula de IAA que contenía 10 mg de IAA, 100 mg de NaCl, 140 mg de WPC 70. 1 cápsula de glutamina que contenía 500 mg de glutamina. Los aminoácidos que se tomaron son los que se describen en la Tabla 3-1.

15

Semanas 1 y 2		
IAA	en la mañana	8 mg (2 cápsulas)
	en la noche	8 mg (2 cápsulas)
Aminoácidos	en la mañana	5200 mg (6 cápsulas)
	en la noche	5200 mg (6 cápsulas)
Glutamina	en la mañana	500 mg (1 cápsula)
	en la noche	500 mg (1 cápsula)
Semanas 3 hasta 12		
IAA	en la mañana	4 mg (1 cápsula)
	en la noche	4 mg (1 cápsula)
Aminoácidos	en la mañana	2700 mg (3 cápsulas)
	en la noche	2700 mg (3 cápsulas)
Glutamina	en la mañana	500 mg (1 cápsula)
	en la noche	500 mg (1 cápsula)

3. Resultados

20 En el grupo A, que recibió IAA, la concentración de IgF-1 aumentó de manera estadísticamente significativa en un periodo de 8 semanas en alrededor de 47.7% (Tabla 6-1). En el punto 0 (inicio del estudio) la concentración tuvo un valor promedio de 27.9 nmol/l. Al final del estudio la concentración de IgF-1 tuvo un valor promedio de 41.2 nmol/l.

25 En el grupo B, que recibió placebo, la concentración de IgF-1 muestra una disminución. En el punto 0 (inicio del estudio) la concentración tuvo un valor promedio de 27.3 nmol/l. Al final del estudio la concentración de IgF-1 tuvo un valor promedio de 17.8 nmol/l.

Tabla 6-1

Concentración de IgF-1 en nmol/l							
Grupo A	0	1	2	3	4	5	6
Promedio del grupo de prueba	27.9	35.8	38.9	42.5	41.7	41.4	41.2
DE del grupo de prueba	3.41	3.45	3.34	3.51	3.44	3.48	3.44
Grupo B	0	1	2	3	4	5	6
Promedio del grupo de placebo	27.3	27.1	24.1	22.6	20.5	19.2	17.8
DE del grupo de placebo	3.42	3.51	3.47	3.43	3.45	3.39	3.24

4. Conclusiones

30 El grupo que recibió IAA, al final rindió mejor, estuvieron más alerta y enfocados. En el grupo de placebo, los

rendimientos decayeron en el transcurso de 12 semanas. El entrenamiento intensivo causó fatiga en este grupo en tanto el grupo activo aún estaba apto. El IAA parece ser un producto eficaz para aumentar el rendimiento de los atletas.

5 EJEMPLO 7

Tratamiento con IAA de cerditos con bajo crecimiento

1. Introducción

10 Este ejemplo es para probar la teoría de funcionamiento desparejo del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HPA) por presión infecciosa y la influencia del tratamiento sobre la salud y el crecimiento.

15 El ensayo se llevó a cabo en una granja bien manejada con 1000 cerdas de Dutch Landrace. Aunque la granja está bien dirigida, la calidad técnica no es óptima. Hubo problemas latentes con la mortalidad y las tasas de crecimiento de los cerditos. Hay demasiados cerditos con bajo crecimiento, sin una comprensión total de la razón técnica o veterinaria. No se ve una patología clara en la granja.

2. Métodos

20 El granjero seleccionó los cerditos con bajo crecimiento de este período de destete. Los cerditos se destetaron en dos días al comienzo del ensayo. Hubo 3 grupos: los cerditos normales que habían crecido bien que sirvieron como grupo de control, el grupo B con 78 de bajo crecimiento que fueron tratados con 12.5 mg/kg/IAA LW (Life Weight) y el grupo X con 52 de bajo crecimiento que no fueron tratados.

25 Se extrajeron muestras de sangre de cada grupo para medir IGF-1 al inicio y al final del ensayo. Dos corrales (13 cerditos) de los grupos B y X, se pesaron al inicio y al final del ensayo. El principio activo IAA se mezcló con dextrosa. Esta mezcla se agregó a razón de 5 gramos por cerdito por día a la alimentación, que resultó en una dosis de 12.5 mg/kg/LW. El grupo B recibió el tratamiento cinco días después de la primera medición de IGF-1.

3. Resultados

35 Dos días después del destete, no hay diferencia en la concentración de IGF-1 entre los 3 grupos. La concentración de IGF-1 es baja, debido al estrés del destete. Pero ya luego de una semana, el granjero nota una clara diferencia entre el grupo B y el grupo X. Los cerditos del grupo B se ven mejor, las panzas están más llenas y el aspecto general de los cerditos comienza a verse mejor que el de los del grupo X.

40 Este fenómeno se torna más obvio a medida que el tratamiento continúa. Hay menos cerditos con bajo crecimiento en el grupo B, la piel y los pelos se ven mucho mejor, se necesita menos tratamiento médico en el grupo B.

Tabla 7-1

Concentración de IGF-1 en nmol/l		
	medición de IGF-1	
	1 ^a	2 ^a
Grupo de control		
1	0.8	14
2	4.3	16.6
3	7.9	25.4
4	6.1	30.3
5	3.9	31.7
total	23	118
promedio	4.6	23.6
Grupo tratado B		
1	3	25.2

Concentración de IGF-1 en nmol/l		
	medición de IGF-1	
	1ª	2ª
Grupo de control		
2	2.7	28.9
3	6.1	25.5
4	5.3	29.9
5	5.7	16.9
total	22.8	126.4
promedio	4.56	25.28
Grupo no tratado X		
1	2.9	11.3
2	4.3	21.6
3	1.6	murió
4	13.1	20.8
5	1.3	15.1
total	23.2	68.8
promedio	4.64	17.2

- 5 Después de 21 días de tratamiento se midió nuevamente la concentración de IGF-1. El grupo B tenía la concentración del grupo de control saludable (25.3 vs. 23.6 nmol/l) pero claramente superior a la del grupo sin tratar X (17.2 nmol/l).

Tabla 7-2

Aumento de peso					
Corral N°	Pesada 1		Pesada 2		Pesada promedio
	Total	promedio	Total	promedio	aumento
	(kg)		(kg)		
B 3L	86 (n=13)	6.62	150 (n=11)	13.64	7.02
B 3R	88 (n=13)	6.77	167 (n=13)	12.85	6.08
X 4L	80 (n=12)	6.67	141 (n=11)	12.82	6.15
X 4R	92 (n=13)	7.08	171 (n=13)	13.15	6.08

- 10 El corral B 3L(izquierda) aumentó en promedio 850 gramos más que sus vecinos del corral X 4 L(izquierda). El corral B 3 R(derecha) aumentó en promedio tanto peso como sus vecinos del corral X 4R(derecha), pero pesaron 310 gramos menos al inicio del ensayo. En promedio, el grupo tratado aumentó (para los cerditos que fueron pesados) casi 0.5 kg más en un periodo de 21 días.

- 15 Después que el tratamiento se interrumpe, los cerditos del grupo B continúan creciendo mejor que los del grupo X.

Los cerditos con bajo peso comienzan a verse y a crecer mejor que los del grupo sin tratar. Estas características se asocian claramente a una concentración mayor de IGF-1 en los grupos tratados.

Los resultados de este ensayo confirman que el tratamiento durante 14 a 21 días con 12.5 mg/kg/IAA LW restaura eficazmente los niveles de IGF-1 en los cerditos con bajo crecimiento. Existe suficiente evidencia para creer que una vez que la concentración es restaurada a los valores normales, los cerditos se pondrán al día con el crecimiento perdido y progresarán bien durante el período de engorde, sin continuar el tratamiento.

5

Ejemplo 8

Tratamiento con IAA de gallinas ponedoras en crecimiento

10 1. Introducción

Luego del exitoso tratamiento de los cerditos con bajo crecimiento del ejemplo 6, se evaluó el mismo tratamiento en gallinas ponedoras con bajo crecimiento, puesto que este es un gran problema en la cría de gallinas ponedoras. Los grupos de aves no crecen uniformemente, y aproximadamente 10 a 15% de las aves tienen un bajo crecimiento. La misma lógica que para los cerditos con bajo crecimiento (las infecciones aumentan los niveles de citocina y disminuyen IGF-1, véase también el ejemplo 8) se puede aplicar a la cría de gallinas ponedoras.

15

2. Métodos

20 Se seleccionaron gallinas ponedoras en crecimiento de 10 semanas de vida para crear cuatro grupos de diez gallinas:

Grupo GB: 10 gallinas que crecen normalmente, sin tratar

Grupo GNA: 10 gallinas que crecen normalmente, tratadas con 10 mg/kg/IAA LW (LW= live weight)

25 Group SB: 10 gallinas con bajo crecimiento, sin tratar

Group SNA: 10 gallinas con bajo crecimiento, tratadas con 10 mg/kg/IAA LW

En este ejemplo, no solo se tratan las aves con bajo crecimiento sino también animales que crecen normalmente. Las aves reciben diariamente tratamiento oral forzado con una cápsula que contiene IAA. Los diferentes grupos se pesan cada semana. El tratamiento se continúa al menos hasta que la gallinas comienzan a poner para ver si el período de inicio de la postura es influido por el tratamiento.

30

3. Resultados

35 A partir de la primera semana se observa un aumento de peso en los dos grupos tratados. La diferencia en el aumento de peso es constante en las primeras cuatro semanas del ensayo. El grupo GNA tiene en ese entonces aproximadamente 2 semanas de adelanto respecto al cronograma de cría normal normal y el grupo SNA se puso al día con el cronograma. El último par de semanas del experimento fue muy estresante para las aves, porque hacía mucho calor y las aves fueron vacunadas contra ILT.

40

Tabla 8-1

Grupo N°	GB		GNA	
	peso	aumento de peso	peso	aumento de peso
1	690.5		740	
2	802	111.5	883	143
3	878	76	996	113
4	995	117	1095	99
5	1098	103	1222	127
aumento de peso total	407.5		482	
	SB		SNA	
1	498.5		489.5	
2	585	86.5	598	108.5
3	685	100	718	120
4	790	105	885	167

Grupo N°	GB		GNA	
5	907	117	995	110
aumento de peso total	408.5		505.5	

5 El aumento de peso ya después de una semana proporciona una clara indicación de que el IAA tiene el mismo efecto que se observó en los cerditos y los terneros. Por consiguiente, se supone que el modo de acción es el mismo en las gallinas que en los mamíferos. El grupo SNA muestra la mayor ganancia de peso en este período de prueba. Por lo tanto parece haber un fenómeno de ponerse al día con el crecimiento "perdido", una vez que el IAA normalizó la función del eje HPA.

10 También se puede concluir que el IAA tiene una acción sobre las aves "normales", y que el IAA no parece inducir una resistencia a su modo de acción a la dosis de 10 mg/kg/LW.

Por lo tanto los resultados de este ejemplo indican que el uso de IAA puede llevar a las gallinas con bajo crecimiento al cronograma de cría normal y evitar la pérdida de animales para producción normal, puede acelerar el proceso de cría y proporcionar aves mucho más fuertes al final del período de cría.

15 Ejemplo 9

Tratamiento de supervivientes al virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino con IAA

20 1. Introducción

A partir de la experiencia de tratamiento de humanos con síndrome de fatiga crónica (SFC) se cree que la eficacia del tratamiento está estrechamente vinculada a la restauración de la concentración sérica normal de IGF-1. Las tasas de crecimiento en la mayoría de los animales, inclusive los cerdos, también están correlacionadas con el estado de IGF-1. Se sabe que las concentraciones de IGF-1 son afectadas por la enfermedad y la provocación inmunológica. Algunos de los cerditos supervivientes a infecciones por el PRRSV presentan síntomas semejantes a los de los pacientes con SFC (no tienen energía para moverse ni para comer, se ven tristes, etc.).

Por consiguiente se analizaron las concentraciones de IGF-1 en cerditos con PRRSV y se los trató con IAA.

30 2. Métodos

El experimento se llevó a cabo con cerditos Belgian Land Race que tenían antecedentes de PRRSV. Los cerditos se destetaron a las cuatro semanas y fueron reubicados a razón de doce cerditos por corral. Se analizó la concentración de IGF-1 de los tres grupos diferentes a las cinco semanas de vida.

35 Grupo P

40 Estos son los cerditos con los mayores problemas. Se ven mal, tienen bajo peso, mal color y algunos de ellos tienen infección por *Staphylococcus*. El granjero y el veterinario creen firmemente que estos cerditos no llegarán al final del ciclo de engorde. Se extrajeron muestras de sangre al azar de cinco de los doce cerditos.

Ref.	IGF-1 nmol/l
Cerdito 1	2.3
Cerdito 2	<0.5
Cerdito 3	<0.5
Cerdito 4	2.0
Cerdito 5	1.8

45 Los resultados indican una importante afectación de la concentración de IGF-1 y una clara correlación entre el bajo crecimiento y la salud, y la concentración de IGF-1

Group R

Estos cerditos eran los que se veían mejor. Recibieron una ración preinicial especial antes del destete. La concentración de IGF-1 de cinco cerditos se controló al azar.

Ref.	IGF-1 nmol/l
Cerdito 1	4.3
Cerdito 2	1.0
Cerdito 3	7.3
Cerdito 4	22.2
Cerdito 5	14.7

La ración preinicial especial parece aumentar los niveles de IGF-1 en este grupo.

5 Grupo T

Estos eran cerditos que se veían normales. Recibieron una ración inicial corriente antes del destete.

Ref.	IGF-1 nmol/l
Cerdito 1	2.7
Cerdito 2	<0.5
Cerdito 3	0.8
Cerdito 4	0.5
Cerdito 5	3.5

10 Estos cerditos tienen un crecimiento normal, pero menor que los del grupo R. Esto también se refleja en los menores niveles de IGF-1.

3. Tratamiento

15 Después de ver los bajos niveles de IGF-1 en el grupo P, se decidió darles el mismo tratamiento que a los humanos con SFC. El peso promedio de los cerditos hubiera estado alrededor de los siete kilos a las cinco semanas de vida. Se trataron con 125 mg de la composición que contenía 5 mg de IAA, 120 mg NaCl y WPC 70 durante diez días. El producto se colocó en una artesa y se mezcló con alimento líquido. Todos los cerditos comieron de la misma artesa.

20 4. Resultados

Después de diez días de tratamiento se extrajeron muestras de sangre al azar de los diferentes grupos. Se agregó un código para el tamaño de los animales (K = pequeño; N = normal; Z = pesado).

25 Grupo P

30 Los doce cerditos estaban aún vivos y su condición había mejorado de manera impresionante. Todos tenían un lindo color rosado, no tenían más el pelo duro, todas las orejas estaban en posición normal, y ningún cerdito sufría una infección por *Staphylococcus*. Habían aumentado mucho en peso y crecimiento muscular y se habían puesto al día con el promedio del resto de los compañeros de camada "normales". Todos los signos externos de buena salud estaban presentes.

Se midieron al azar las concentraciones de IGF-1 de los cinco cerditos de este grupo

Ref.	IGF-1 nmol/l
Cerdito PN	0.8
Cerdito PK	<0.5
Cerdito PZ	4.2
Cerdito PK	<0.5
Cerdito PN	<0.5

35

5 Los niveles de IGF-1 no reflejan la impresionante mejoría en la salud, el peso y el estado de los cerditos. Los niveles de IGF-1 no aumentaron. Lo mismo se observa en pacientes con SFC. El paciente se siente mucho mejor después de un par de semanas de tratamiento, pero todavía no hay un aumento en la concentración de IGF-1. Este aumento en IGF-1 se produce recién un par de semanas más tarde. Suponemos que toda la producción extra de IGF-1 se usa en el proceso de crecimiento extra. Aún no hay un vínculo claro entre el peso del individuo y los niveles de IGF-1.

Grupo R

10 Estos cerditos están siendo alimentados con una dieta inicial comercial normal para cerditos, y ya no más con una dieta preinicial. Este grupo está creciendo normalmente. No hay signos particulares presentes.

Se extrajeron muestras de sangre al azar de seis cerditos.

Ref.	IGF-1 nmol/l
Cerdito RK	11.4
Cerdito RN	11.4
Cerdito RN	32.6
Cerdito RZ	18.7
Cerdito RK	9.8
Cerdito RZ	10.4

15 La concentración promedio de IGF-1 se elevó en dos semanas de 9.9 nmol/l a 15.72.

Grupo T

20 Estos cerditos continuaron siendo alimentados con su ración original inicial para cerditos. Este grupo también está creciendo normalmente sin ningún síntoma particular. Se extrajeron cinco muestras de sangre al azar para determinar la concentración de IGF-1.

Ref.	IGF-1 nmol/l
Cerdito TZ	10.5
Cerdito TN	6.0
Cerdito TN	3.1
Cerdito TN	10.9
Cerdito TZ	16.3

25 La concentración promedio de IGF-1 se elevó en dos semanas de 1.6 nmol a 9.36.

Otras tres semanas más tarde se volvieron extraer muestras de sangre, pero sólo del grupo problema.

Ref.	IGF-1 nmol/l
Cerdito 1	30.0
Cerdito 2	23.4
Cerdito 3	65.1
Cerdito 4	13.7
Cerdito 5	60.1
Cerdito 6	36.9
Cerdito 7	55.6

30 Estos resultados muestran claramente que la producción de IGF-1 de los cerditos aumentó, aunque el tratamiento se

interrumpió.

5. Discusión

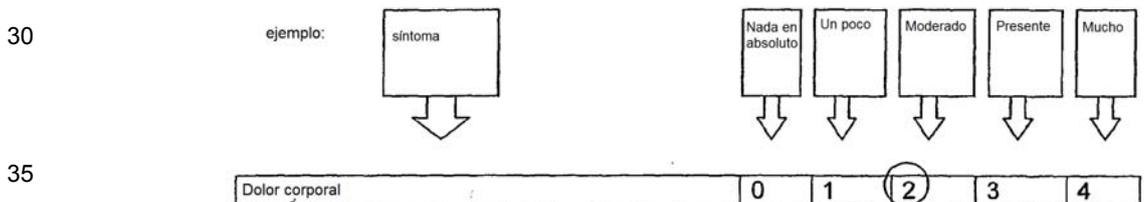
5 El tratamiento con IAA mejoró de manera impresionante el estado de los cerditos problema. Su sistema inmunitario eliminó las infecciones por *Staphylococcus*. Esta mejoría no se reflejó inmediatamente en la concentración sérica de IGF-1, pero tres semanas después de haber interrumpido el tratamiento, el nivel de IGF-1 se había elevado a lo que se cree que son casi los valores normales.

10 Se sabe que las infecciones múltiples elevan los niveles de TNF-alfa, IL-1 e IL-6 a niveles mucho más altos que las infecciones individuales. También se sabe que en infecciones graves TNF-alfa, IL-1 y IL-6 modulan las reacciones que evitan la transformación de GH en IGF-1. Esto produce elevadas concentraciones séricas de GH y bajas concentraciones séricas de IGF-1. Estos niveles altos de GH provocarán una reacción de retroalimentación del eje HPA para producir menos GH-RH. Para algunos animales, al igual que para los pacientes humanos con SFC, una vez que ha desaparecido la fuente de infección, el eje HPA permanece en un "modo dormido", inducido por la retroalimentación de los altos niveles de GH. IAA proporciona los estímulos necesarios para volver a poner el eje HPA en el "modo activo", y para restaurar los niveles normales de IGF-1, lo cual a su vez lleva a un sistema inmunitario funcionando normalmente y a un crecimiento normal, o para los pacientes con SFC niveles normales de energía.

20 Anexo 1

PARTE 1 Quejas

25 Por favor indique en qué medida las actividades que se mencionan a continuación le causaron molestia durante los últimos siete días de su enfermedad o si no puede realizar esas actividades en absoluto. Por favor responda sobre todas las actividades incluso si no tiene relación con ellas. Si no tiene césped, quizás puede imaginar lo que significaría para usted tener que cortarlo.



Queja	0	1	2	3	4
1. cefalea	0	1	2	3	4
2. agitación nerviosa interior	0	1	2	3	4
3. pensamientos desagradables repetidamente que no puede olvidar	0	1	2	3	4
4. debilidad o mareos	0	1	2	3	4
5. menos interés o satisfacción sexual	0	1	2	3	4
6. preparación crítica frente a otros	0	1	2	3	4
7. la idea de que alguna otra persona puede controlar sus pensamientos	0	1	2	3	4
8. la sensación de que otros son los titulares de la mayoría de sus pensamientos	0	1	2	3	4
9. esfuerzo para recordar cosas	0	1	2	3	4
10. preocupación acerca del desorden/la falta de precaución	0	1	2	3	4
11. una rápida sensación de irritación y aburrimiento	0	1	2	3	4
12. dolor en el corazón o en el pecho	0	1	2	3	4
13. sensación de miedo en espacios abiertos o en la calle	0	1	2	3	4
14. menos energía o ralentización	0	1	2	3	4
15. pensamientos suicidas	0	1	2	3	4
16. escucha voces que nadie más puede oír	0	1	2	3	4

Queja	0	1	2	3	4
17. tiembla	0	1	2	3	4
18. sensación de que no puede creer en la mayoría de las personas	0	1	2	3	4
19. menos apetito	0	1	2	3	4
20. llora con facilidad	0	1	2	3	4
21. vergüenza o incomodidad con el otro sexo	0	1	2	3	4
22. sensación de ser perseguido o estar en prisión	0	1	2	3	4
23. siente temor repentinamente sin razón	0	1	2	3	4
24. estallido de mal temperamento que no puede controlar	0	1	2	3	4
25. temor a salir de la casa solo	0	1	2	3	4
26. se echa la culpa	0	1	2	3	4
27. dolor de espalda	0	1	2	3	4
28. sensación de estar bloqueado para hacer cosas	0	1	2	3	4
29. sensación de soledad	0	1	2	3	4
30. sensación de tristeza	0	1	2	3	4
31. se preocupa demasiado por las cosas	0	1	2	3	4
32. no está interesado en las cosas	0	1	2	3	4
33. sensación de miedo	0	1	2	3	4
34. siente que lastiman fácilmente sus sentimientos	0	1	2	3	4
35. otras personas pueden leer sus pensamientos privados	0	1	2	3	4
36. siente que otros no comprenden que usted no está preparado	0	1	2	3	4
37. siente que las personas no son amistosas o usted no les agrada	0	1	2	3	4
38. hace las cosas muy lentamente para poder hacerlas de la manera correcta	0	1	2	3	4
39. latidos cardiacos muy acelerados o rápidos	0	1	2	3	4
40. indigestión o malestar estomacal	0	1	2	3	4
41. sentimiento de inferioridad frente a otros	0	1	2	3	4
42. dolor muscular	0	1	2	3	4
43. siente que otros lo miran o hablan de usted	0	1	2	3	4
44. dificultades para dormirse	0	1	2	3	4
45. siempre controla y vuelve a controlar lo que está haciendo	0	1	2	3	4
46. dificultad para tomar decisiones	0	1	2	3	4
47. miedo a viajar en metro/tren/ómnibus	0	1	2	3	4
48. dificultad para respirar	0	1	2	3	4
49. períodos de sensación de calor y frío	0	1	2	3	4
50. evita algunas cosas, lugares y actividades porque le provocan temor	0	1	2	3	4
51. su cerebro está vacío	0	1	2	3	4
52. insensibilidad o destellos en partes del cuerpo	0	1	2	3	4
53. un nudo en la garganta	0	1	2	3	4
54. sin esperanza en el futuro	0	1	2	3	4
55. dificultad para concentrarse	0	1	2	3	4

Queja	0	1	2	3	4
56. sensación de debilidad en algunas partes del cuerpo	0	1	2	3	4
57. sensación de estrés y tensión	0	1	2	3	4
56. sensación de pesadez en sus brazos y piernas	0	1	2	3	4
59. pensamientos sobre morir o la muerte	0	1	2	3	4
60. bulimia	0	1	2	3	4
61. una sensación difícil si la gente lo mira o le habla	0	1	2	3	4
62. pensamientos que no son sus pensamientos	0	1	2	3	4
63. desea golpear a alguien, lastimarlo o dañarlo	0		2	3	4
64. se despierta temprano en la mañana	0	1	2	3	4
65. repite la misma actividad, como tocar, contar, lavar	0	1	2	3	4
66. sueño inquieto o alterado	0	1	2	3	4
67. instigación a destruir o romper cosas	0	1	2	3	4
68. ideas o pensamientos que no tiene nadie más	0	1	2	3	4
69. se siente muy incómodo sobre sí mismo en presencia de otros	0	1	2	3	4
70. sensación de incomodidad en la muchedumbre (por ejemplo cuando va de compras o al teatro)	0	1	2	3	4
71. sensación de que todo le cuesta un esfuerzo	0	1	2	3	4
72. sensación de terror y pánico	0	1	2	3	4
73. se siente incómodo cuando come o bebe en público	0	1	2	3	4
74. siempre termina en un altercado	0	1	2	3	4
75. se siente nervioso cuando lo dejan solo	0	1	2	3	4
75. otros admiten sus realizaciones	0	1	2	3	4
77. sensación de soledad aunque esté con otras personas	0	1	2	3	4
78. inquietud que no le permite quedarse ni siquiera sentado	0	1	2	3	4
79. se siente inútil	0	1	2	3	4
80. siente que algo malo le va a pasar	0	1	2	3	4
81. llora y tira cosas	0	1	2	3	4
82. miedo a desmayarse en público	0	1	2	3	4
83. siente que la gente se aprovechará de usted si usted se lo permite	0	1	2	3	4
81. pensamientos sexuales que lo molestan	0	1	2	3	4
85. la idea de que va ser castigado por sus pecados	0	1	2	3	4
86. pensamientos y sensaciones atemorizantes	0	1	2	3	4
87. siente que es muy malo con su cuerpo	0	1	2	3	4
88. nunca se siente cercano a ninguna otra persona	0	1	2	3	4
89. se siente culpable	0	1	2	3	4
90. la idea de que algo está mal en su cerebro	0	1	2	3	4

Anexo 2

Por favor díganos si las actividades mencionadas a continuación le causaron molestia, si o no y en qué medida, durante los últimos siete días de su enfermedad o si no pudo hacerlas en absoluto. Por favor no omita ningún símbolo.

Actividad	0	1	2	3	4
<i>aseo (al menos uno al día)</i>					
Cepillarse los dientes	0	1	2	3	4
Peinarse o cepillarse el cabello	0	1	2	3	4
Afeitarse/maquillarse	0	1	2	3	4
<i>Tomar un baño (al menos 2 veces por semana)</i>					
Entrar/salir de la bañera	0	1	2	3	4
Manipular los grifos	0	1	2	3	4
Lavarse las extremidades inferiores	0	1	2	3	4
Lavarse la espalda	0	1	2	3	4
Lavarse el cabello	0	1	2	3	4
<i>inodoro</i>					
Manipular la ropa	0	1	2	3	4
Pararse del inodoro y sentarse en el inodoro	0	1	2	3	4
Usar el papel higiénico	0	1	2	3	4
<i>Vestirse (al menos una vez al día)</i>					
Manipular la ropa	0	1	2	3	4
Manipular la ropa interior/el sostén o corpiño	0	1	2	3	4
Manipular las medias/los zapatos	0	1	2	3	4
Manipular la camisa/blusa	0	1	2	3	4
Manipular los calzoncillos/las bragas	0	1	2	3	4
Manipular el abrigo	0	1	2	3	4
<i>Preparación de una comida (al menos una vez al día)</i>					
Abrir paquetes	0	1	2	3	4
Usar el abrelatas (manual)	0	1	2	3	4
Limpiar/cortar vegetales	0	1	2	3	4
Tronchar con resistencia	0	1	2	3	4
Sostener una batidora eléctrica	0	1	2	3	4
Abrir la puerta del horno	0	1	2	3	4
Cargar una olla grande de agua	0	1	2	3	4
Verter leche de un envase de cartón lleno	0	1	2	3	4
Poner el mantel sobre la mesa	0	1	2	3	4
<i>Limpieza/aseo (al menos una vez a la semana)</i>					
Levantar objetos	0	1	2	3	4
Limpiar/desempolvar productos desordenados	0	1	2	3	4
Tender la cama	0	1	2	3	4
Quitar el polvo	0	1	2	3	4
Pasar el trapeador	0	1	2	3	4
Cepillar	0	1	2	3	4
Pasar la aspiradora a una habitación	0	1	2	3	4

<i>Preparación de una comida (al menos una vez al día)</i>					
Limpiar la bañera	0	1	2	3	4
Refregar el piso	0	1	2	3	4
Limpiar las ventanas	0	1	2	3	4
Limpiar el horno	0	1	2	3	4
Lavar los platos	0	1	2	3	4
Guardar los platos en el armario	0	1	2	3	4
Sacar la basura	0	1	2	3	4
<i>Lavado (al menos una vez a la semana)</i>					
Cargar un balde lleno con la ropa para lavar	0	1	2	3	4
Usar la máquina lavadora	0	1	2	3	4
Sacar la ropa húmeda	0	1	2	3	4
Doblar la ropa	0	1	2	3	4
Colgar la ropa en una percha	0	1	2	3	4
Planchar	0	1	2	3	4
<i>Mantenimiento del jardín</i>					
Cortar el césped	0	1	2	3	4
Rastrillar	0	1	2	3	4
Cavar	0	1	2	3	4
Arrancar hierbas	0	1	2	3	4
Reemplazar lámparas	0	1	2	3	4
Martillar clavos	0	1	2	3	4
Usar un destornillador	0	1	2	3	4
<i>transporte</i>					
Entrar/salir de un automóvil	0	1	2	3	4
Subir/bajar de un ómnibus/tren	0	1	2	3	4
Comprender las señales del tráfico	0	1	2	3	4
<i>Movilidad/actividad</i>					
Caminar un poco	0	1	2	3	4
Subir escaleras	0	1	2	3	4
Estar de pie durante una hora	0	1	2	3	4
Estar sentado durante 2 horas	0	1	2	3	4
Inclinarse hacia delante	0	1	2	3	4
Inclinarse para levantar algo	0	1	2	3	4
Hincarse	0	1	2	3	4
Gatear	0	1	2	3	4
<i>Tareas domésticas</i>					
Empujar un carrito de compras	0	1	2	3	4
Visitar un supermercado	0	1	2	3	4
Pagar la cuenta	0	1	2	3	4

<i>Tareas domésticas</i>					
Guardar las compras	0	1	2	3	4
Cargar las compras	0	1	2	3	4
Llevarse las compras	0	1	2	3	4
<i>Manipulaciones físicas</i>					
Abrir cerraduras de puertas	0	1	2	3	4
Usar las manillas de las puertas	0	1	2	3	4
Abrir/cerrar las cortinas	0	1	2	3	4
Abrir/cerrar las persianas	0	1	2	3	4
Abrir/cerrar las ventanas	0	1	2	3	4
<i>Comunicación</i>					
Comprender todas las comunicaciones	0	1	2	3	4
Comprender el periódico	0	1	2	3	4
Comprender la televisión	0	1	2	3	4
Escribir una carta (a4)	0	1	2	3	4
Tareas en computadora durante 30 minutos	0	1	2	3	4
Conversación telefónica	0	1	2	3	4

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que contiene como principio activo ácido indolacético (IAA) o un derivado seleccionado del grupo que consiste en 4-hidroxi-IAA, 4-metoxi-IAA, 5-hidroxi-IAA, 5-metoxi-IAA, 6-hidroxi-IAA, 6-metoxi-IAA, 7-hidroxi-IAA y 7-metoxi-IAA donde el anillo aromático está opcionalmente sustituido en una o más de las posiciones 4, 5, 6 y 7 con metilo, amino, nitro, fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro, capaz de activar el hipotálamo de un individuo para aumentar la concentración sérica de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) la cual a su vez produce un aumento de la secreción de la hormona del crecimiento (GH) y el consiguiente aumento en la concentración sérica del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1), para usar en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en fatiga grave, síntomas de agotamiento, desgaste profesional, síndrome de fatiga crónica, depresión, enfermedad de Alzheimer, diabetes tipo 2, o para terapia antienvjecimiento, estimular la recuperación después del ejercicio físico en humanos o estimular el crecimiento y el sistema inmunitario en animales.
- 15 2. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anillo aromático está sustituido en una o más de las posiciones 4, 5, 6 y 7 con metilo, amino, nitro, fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.
- 20 3. Una composición para usar de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 que contiene además uno o más aminoácidos.
4. Una composición para usar de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 que contiene de 1 a 100 mg, preferentemente de 10 a 90 mg, más preferentemente 40 mg de principio activo.
- 25 5. Una composición para usar de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 donde la composición está en forma de cápsula.
6. Una composición para usar de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 que es un suplemento alimenticio.
- 30 7. Una composición para usar de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 que contiene además un diluyente, vehículo o excipiente terapéutico adecuado.

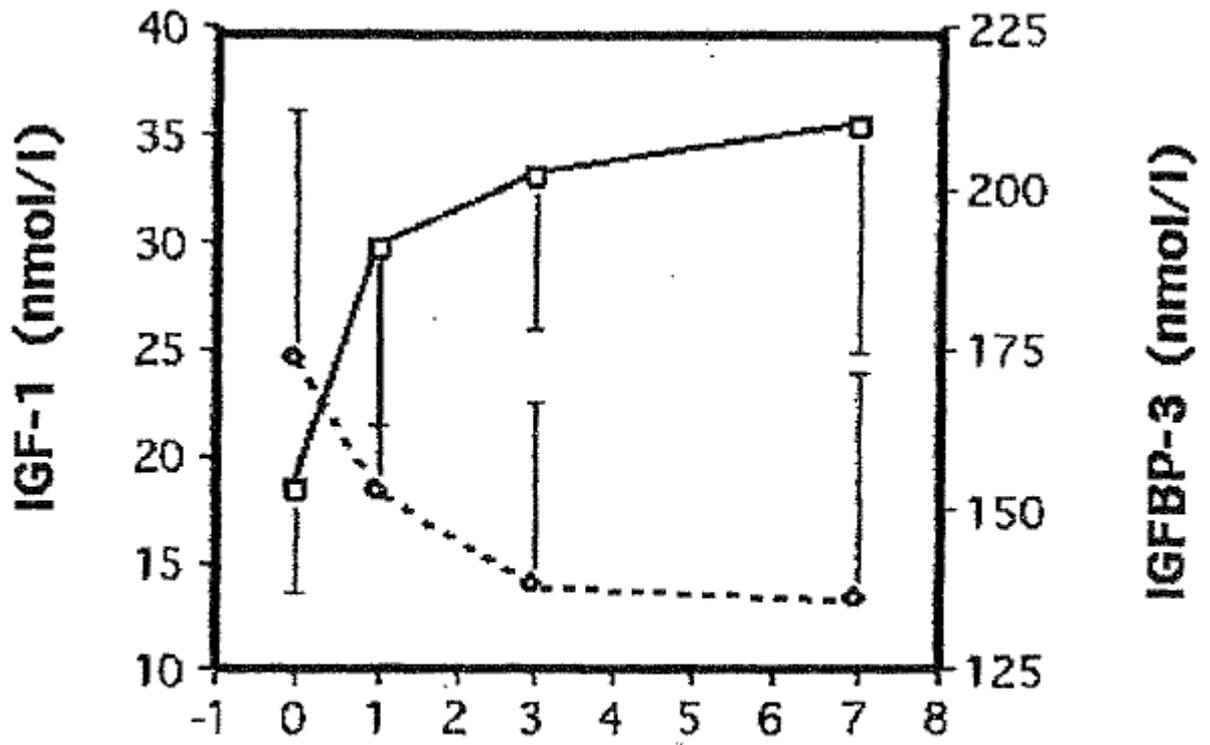


FIG..1

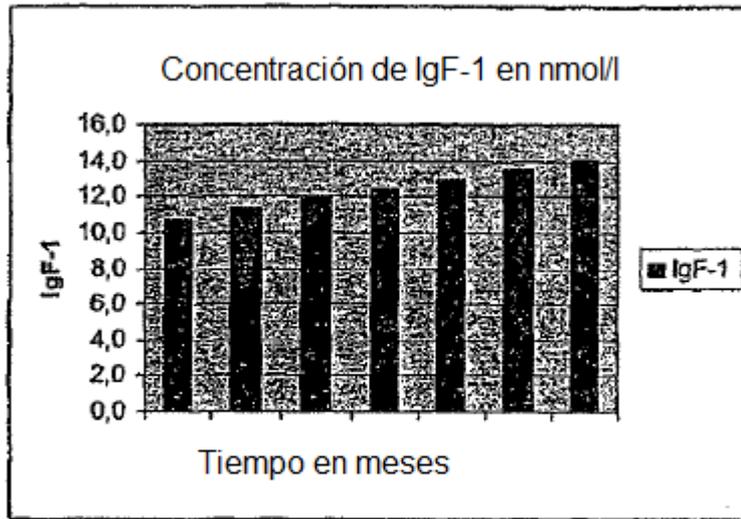


FIG..2

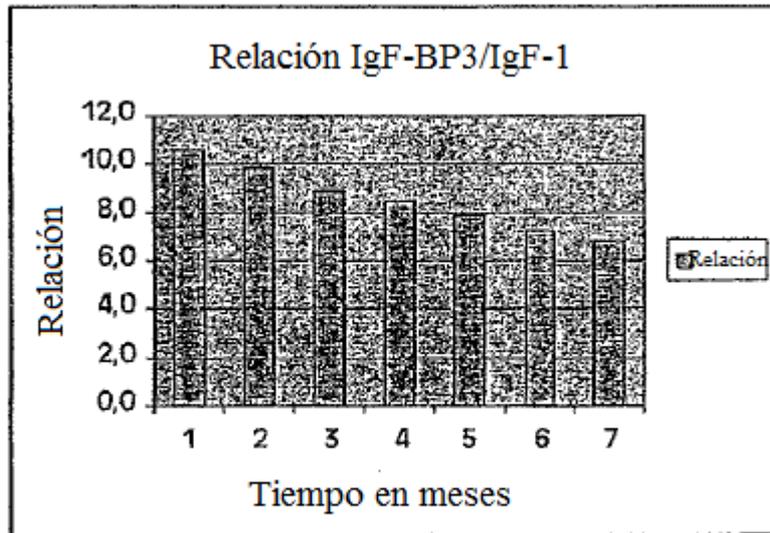


FIG..3

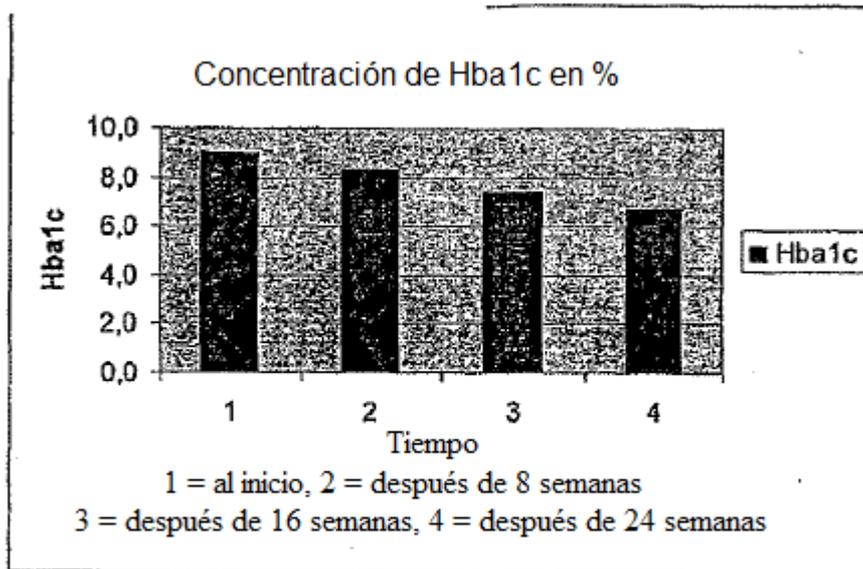


FIG..4

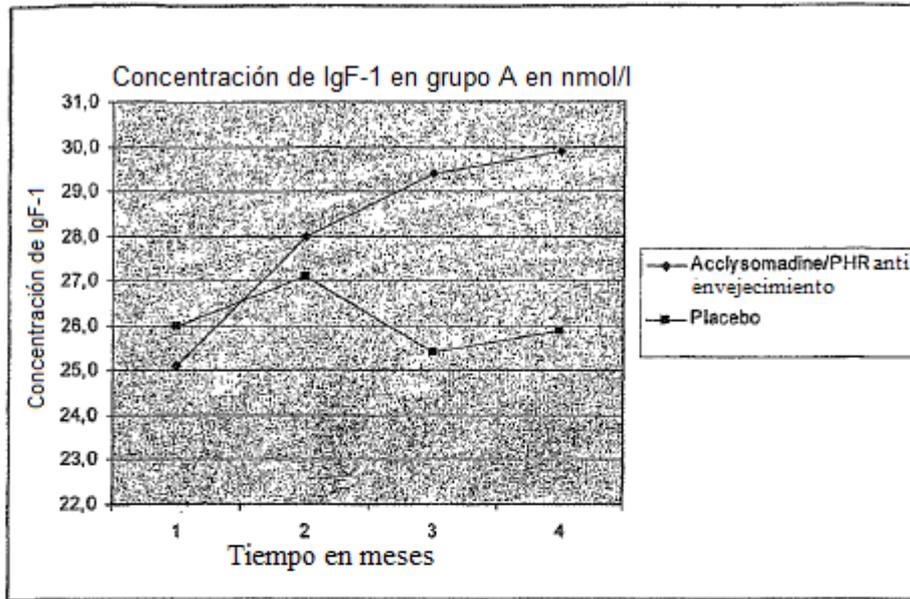


FIG..5A

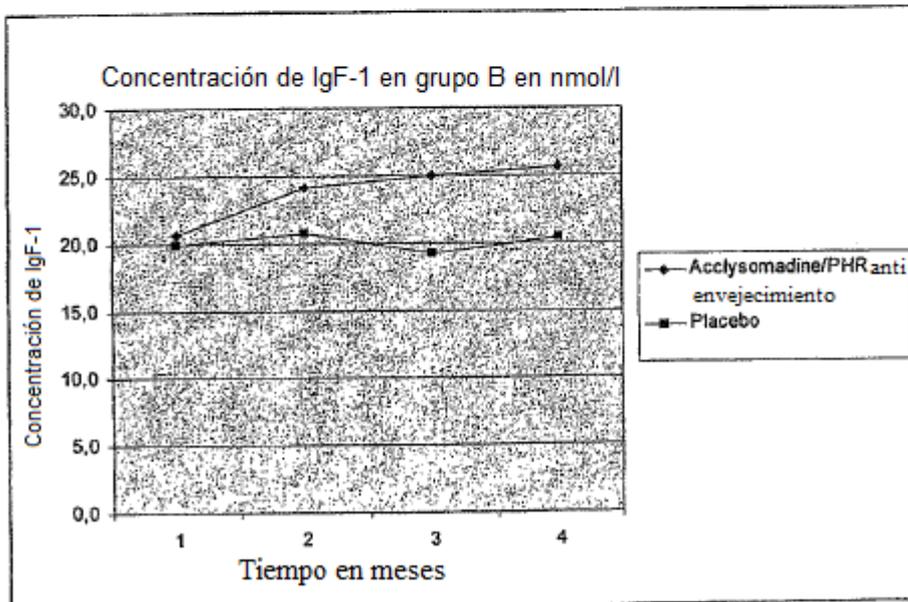


FIG..5B

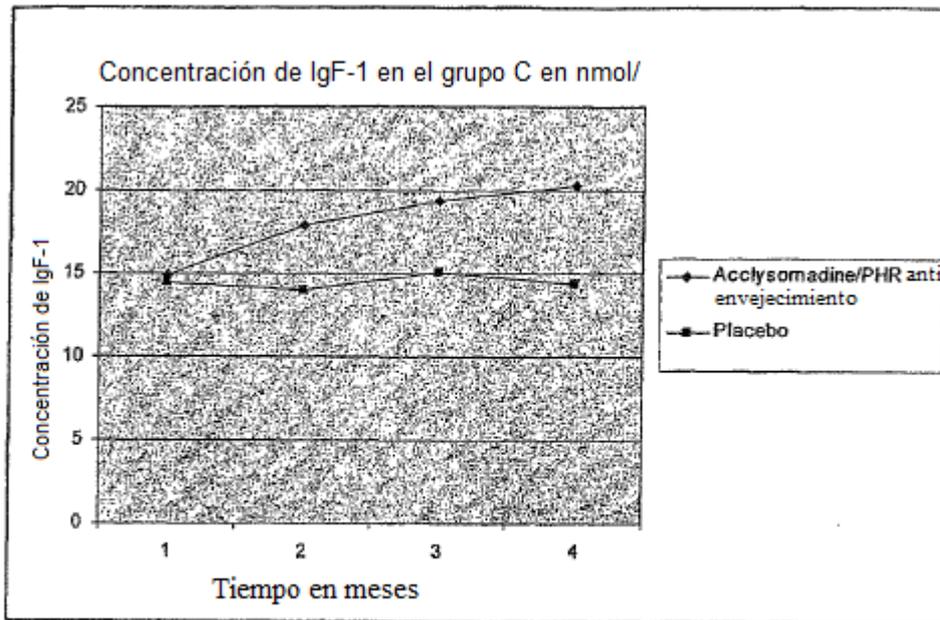


FIG..5C

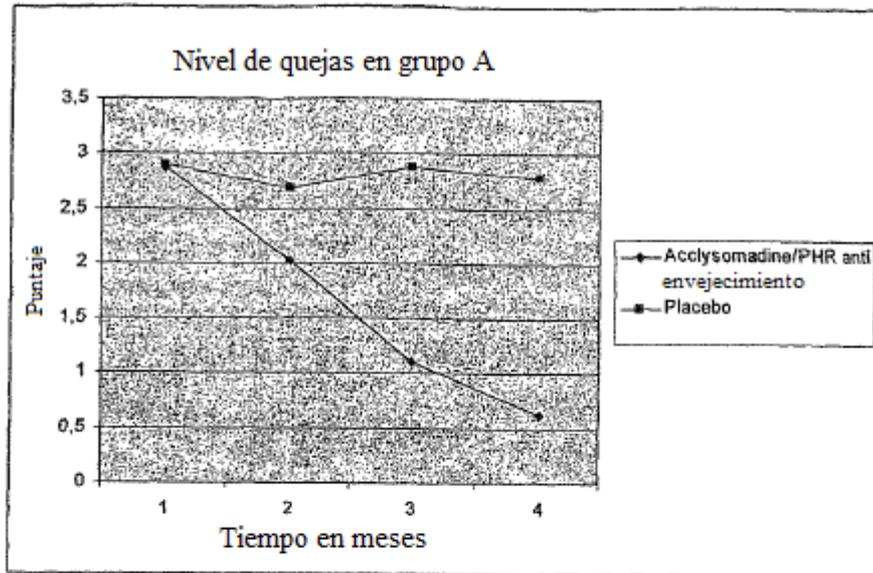


FIG..6A

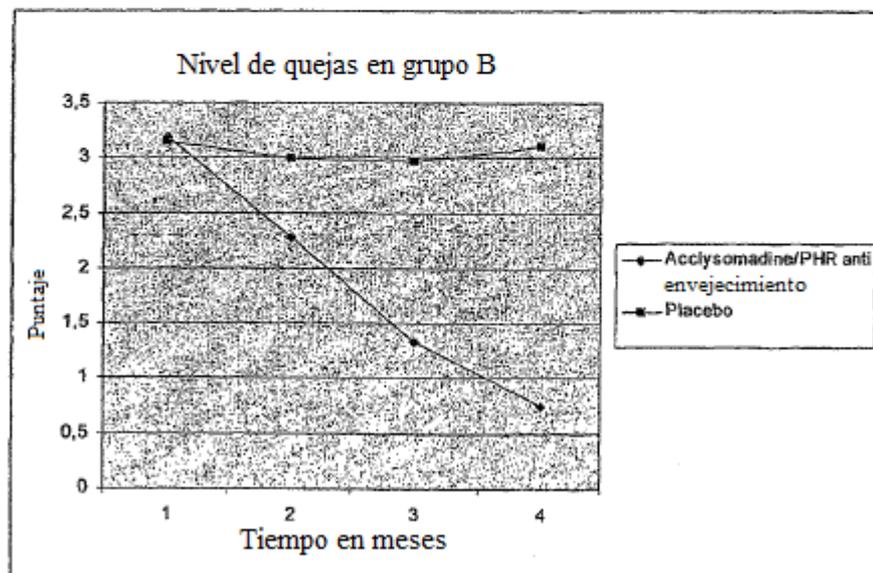


FIG..6B

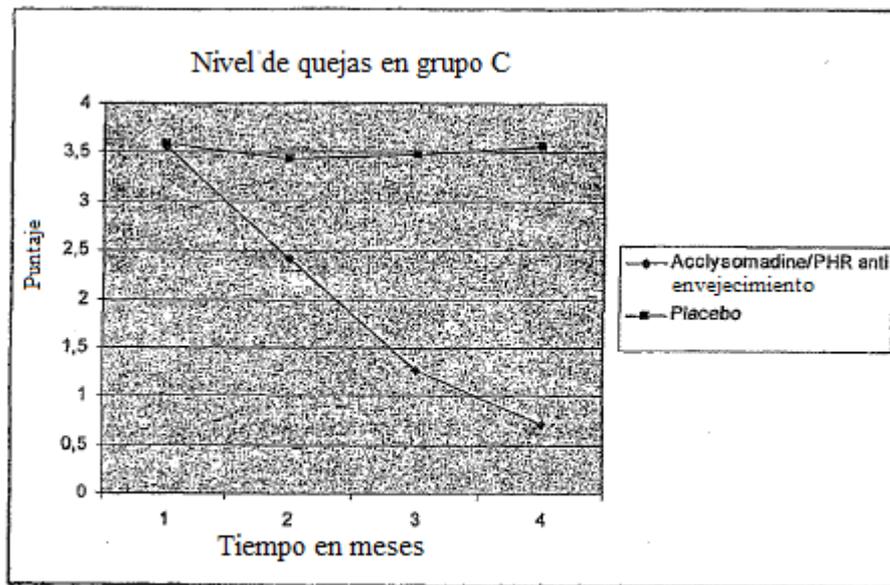


FIG..6C

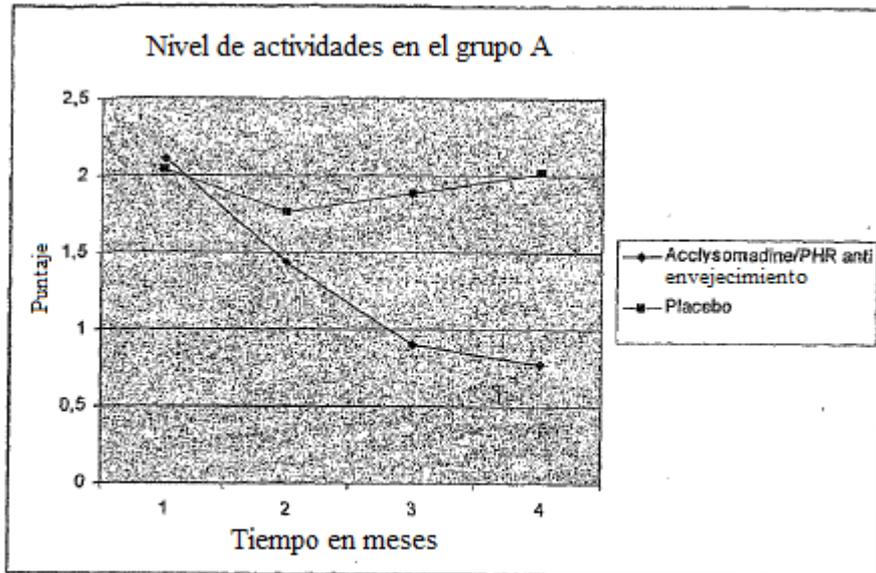


FIG..7A

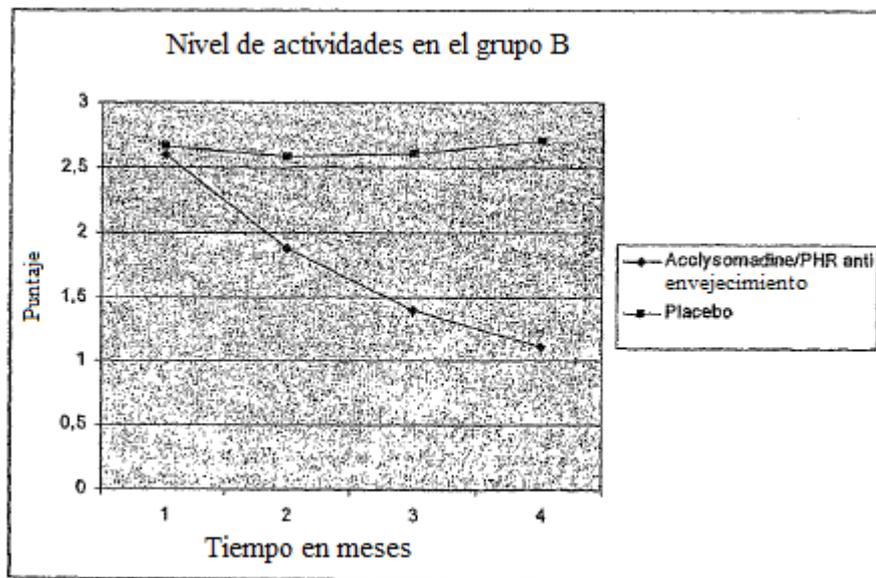


FIG..7B

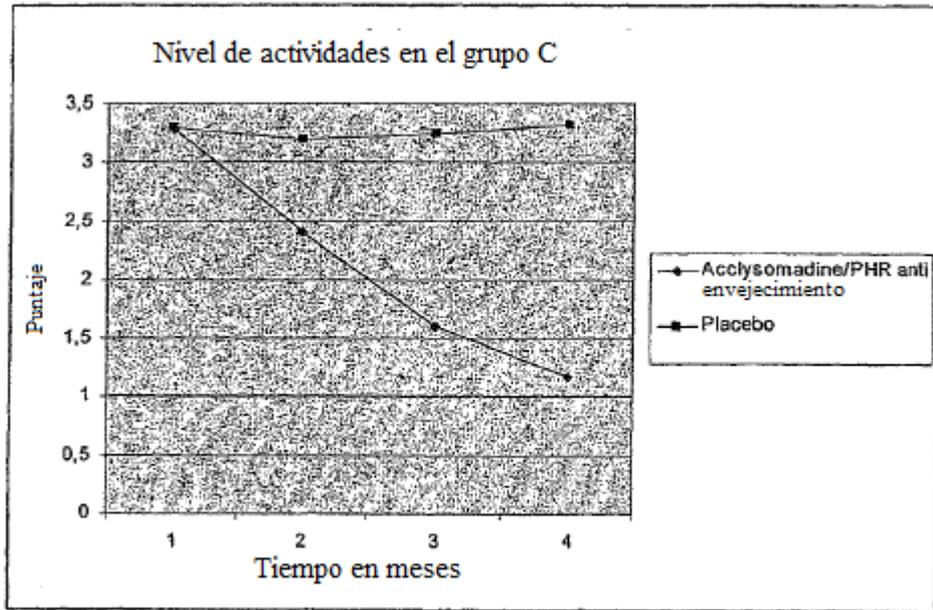


FIG..7C

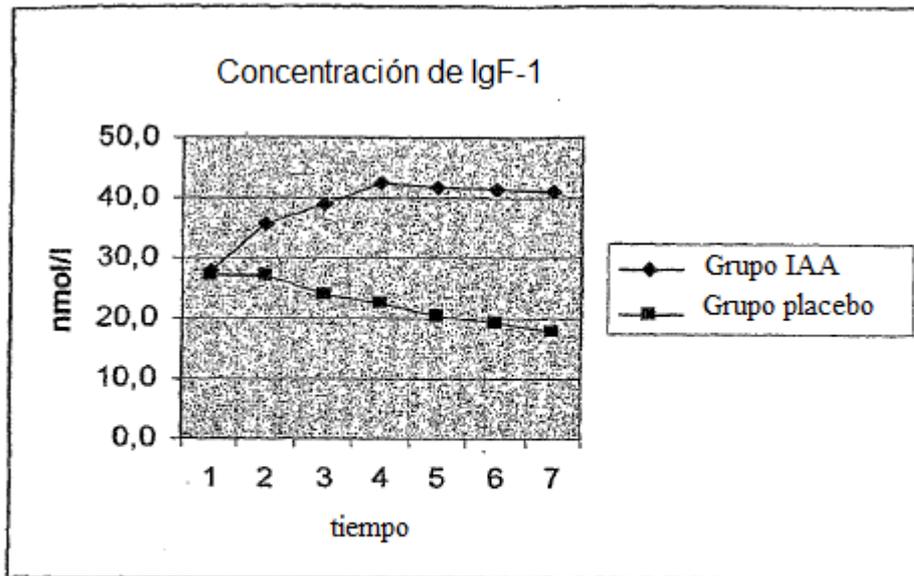


FIG..8